

**MINIMALE HEMMKONZENTRATIONEN
VON AMOXICILLIN, OXACILLIN, NEOMYCIN,
KANAMYCIN, SPECTINOMYCIN, TYLOSIN,
SPIRAMYCIN, LINCOMYCIN UND OXYTETRACYCLIN
FÜR PASTEURELLA HAEMOLYTICA, PASTEURELLA MULTOCIDA
UND CORYNEBACTERIUM PYOGENES BOVINER HERKUNFT**

HERMANN SPECHT

Aus der Medizinischen Tierklinik
(Lehrstuhl für Innere Krankheiten der Klauentiere)
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Dr.h.c. G. Dirksen

und

dem Tiergesundheitsdienst Bayern e.V.
Grub bei München
Bereich Lebensmittelhygiene
Leitung: Prof. Dr. W. Gedek

Minimale Hemmkonzentrationen
von Amoxicillin, Oxacillin, Neomycin,
Kanamycin, Spectinomycin, Tylosin,
Spiramycin, Lincomycin und Oxytetracyclin
für *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida*
und *Corynebacterium pyogenes* boviner Herkunft

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde der
Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von
Hermann Specht
aus
Heimenkirch

München, 1986

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker

Referent: Prof. Dr. Dr.h.c. G. Dirksen

Korreferent: Prof. Dr. R. Gothe

Tag der Promotion: 25. Juli 1986

INHALT

1. Die Bedeutung der Jugendzeit für die Entwicklung des Menschen

2. Die Aufgaben der Jugendzeit für die Entwicklung des Menschen

3. Die Aufgaben der Jugendzeit für die Entwicklung des Menschen

Meinen
Eltern,
Geschwistern
und
Maria

4. Die Aufgaben der Jugendzeit für die Entwicklung des Menschen

5. Die Aufgaben der Jugendzeit für die Entwicklung des Menschen

6. Die Aufgaben der Jugendzeit für die Entwicklung des Menschen

7. Die Aufgaben der Jugendzeit für die Entwicklung des Menschen

8. Die Aufgaben der Jugendzeit für die Entwicklung des Menschen

9. Die Aufgaben der Jugendzeit für die Entwicklung des Menschen

10. Die Aufgaben der Jugendzeit für die Entwicklung des Menschen

11. Die Aufgaben der Jugendzeit für die Entwicklung des Menschen

12. Die Aufgaben der Jugendzeit für die Entwicklung des Menschen

13. Die Aufgaben der Jugendzeit für die Entwicklung des Menschen

14. Die Aufgaben der Jugendzeit für die Entwicklung des Menschen

15. Die Aufgaben der Jugendzeit für die Entwicklung des Menschen

16. Die Aufgaben der Jugendzeit für die Entwicklung des Menschen

17. Die Aufgaben der Jugendzeit für die Entwicklung des Menschen

18. Die Aufgaben der Jugendzeit für die Entwicklung des Menschen

19. Die Aufgaben der Jugendzeit für die Entwicklung des Menschen

20. Die Aufgaben der Jugendzeit für die Entwicklung des Menschen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
E I N L E I T U N G	1
L I T E R A T U R O B E R S I C H T	3
W E S E N U N D U R S A C H E N D E R E N Z O O T I S C H E N B R O N C H O P N E U M O N I E D E S R I N D E S	3
C H A R A K T E R I S I E R U N G D E R W I C H T I G S T E N B A K T E R I E L L E N B R O N C H O - P N E U M O N I E - E R R E G E R	6
Pasteurella haemolytica und Pasteurella multocida	6
Corynebacterium pyogenes	9
E R G E B N I S S E B I S H E R I G E R U N T E R S U C H U N G E N O B E R D A S V O R K O M M E N V O N P A S T E U R E L L E N U N D C O R Y N E B A C T E R I U M P Y O G E N E S I M R E S P I R A - T I O N S T R A K T G E S U N D E R U N D A N E N Z O O T I S C H E R B R O N C H O P N E U M O N I E E R K R A N K T E R K Ä L B E R U N D J U N G R I N D E R	11
P H A R M A K O L O G I S C H E E I G E N S C H A F T E N D E R G E P R O F T E N W I R K S T O F F E	15
Amoxicillin	15
Oxacillin	17
Neomycin	18
Kanamycin	20
Spectinomycin	21
Tylosin	22
Spiramycin	24
Lincomycin	25
Oxytetracyclin	26
E R G E B N I S S E B I S H E R I G E R U N T E R S U C H U N G E N O B E R D I E S E N S I B I L I T Ä T V O N P A S T E U R E L L A H A E M O L Y T I C A , P A S T E U R E L L A M U L T O C I D A U N D C O R Y N E B A C T E R I U M P Y O G E N E S B O V I N E R H E R K U N F T G E G E N Ü B E R D E N G E P R O F T E N A N T I B A K T E R I E L L E N W I R K S T O F F E N D U R C H B E S T I M M U N G D E R M I N I M A L E N H E M M K O N Z E N T R A T I O N E N U N D M I T H I L F E D E S A G A R - D I F F U S I O N S T E S T E S I N V I T R O	30

	Seite
Amoxicillin	30
Oxacillin	31
Neomycin	31
Kanamycin	32
Spectinomycin	33
Tylosin	34
Spiramycin	34
Lincomycin	35
Oxytetracyclin	35
 BISHERIGE ANGABEN ÜBER DIE WIRKSAMKEIT UND INDIKATION VON KOMBINATIONSPRÄPARATEN AUS ANTIBAKTERIELLEN WIRKSTOFFEN	 39
Einsatz in der Veterinärmedizin	39
Interaktionen zwischen zwei antibakteriellen Substanzen	41
Möglichkeiten der Wirksamkeitsprüfung in vitro	42
Die Kombination von Chloramphenicol und Tylosin	43
Die Kombination von Oxytetracyclin und Tylosin	44
Die Kombination von Chloramphenicol und Oxytetracyclin	44
Die Kombination von Lincomycin und Spectinomycin	44
 E I G E N E U N T E R S U C H U N G E N	 45
MATERIAL UND METHODIK	45
Herkunft des Untersuchungsmaterials	45
Keimisolierung und Differenzierung	46
Sensibilitätsprüfung durch Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) mit Hilfe der Agar-Ver- dünnungsmethode	46
Sensibilitätsprüfung im Agar-Diffusionstest ("Blättchentest")	47
Prüfung der Wirksamkeit von Kombinationen zweier anti- bakterieller Substanzen gegenüber Pasteurella haemo- lytica und Pasteurella multocida mit Hilfe der Agar- Verdünnungsmethode ("Checkerboard-Titration")	48
Untersuchungen über die Häufigkeit und Verteilung von Pasteurellen im Nasenschleim von Mastkälbern	49

Inhaltsverzeichnis

	Seite
E I N L E I T U N G	1
L I T E R A T U R O B E R S I C H T	3
W E S E N U N D U R S A C H E N D E R E N Z O O T I S C H E N B R O N C H O P N E U M O N I E D E S R I N D E S	3
C H A R A K T E R I S I E R U N G D E R W I C H T I G S T E N B A K T E R I E L L E N B R O N C H O - P N E U M O N I E - E R R E G E R	6
<i>Pasteurella haemolytica</i> und <i>Pasteurella multocida</i>	6
<i>Corynebacterium pyogenes</i>	9
E R G E B N I S S E B I S H E R I G E R U N T E R S U C H U N G E N O B E R D A S V O R K O M M E N V O N P A S T E U R E L L E N U N D C O R Y N E B A C T E R I U M P Y O G E N E S I M R E S P I R A - T I O N S T R A K T G E S U N D E R U N D A N E N Z O O T I S C H E R B R O N C H O P N E U M O N I E E R K R A N K T E R K Ä L B E R U N D J U N G R I N D E R	11
P H A R M A K O L O G I S C H E E I G E N S C H A F T E N D E R G E P R O F T E N W I R K S T O F F E	15
Amoxicillin	15
Oxacillin	17
Neomycin	18
Kanamycin	20
Spectinomycin	21
Tylosin	22
Spiramycin	24
Lincomycin	25
Oxytetracyclin	26
E R G E B N I S S E B I S H E R I G E R U N T E R S U C H U N G E N O B E R D I E S E N S I B I L I T Ä T V O N P A S T E U R E L L A H A E M O L Y T I C A , P A S T E U R E L L A M U L T O C I D A U N D C O R Y N E B A C T E R I U M P Y O G E N E S B O V I N E R H E R K U N F T G E G E N Ü B E R D E N G E P R O F T E N A N T I B A K T E R I E L L E N W I R K S T O F F E N D U R C H B E S T I M M U N G D E R M I N I M A L E N H E M M K O N Z E N T R A T I O N E N U N D M I T H I L F E D E S A G A R - D I F F U S I O N S T E S T E S I N V I T R O	30

	Seite
Amoxicillin	30
Oxacillin	31
Neomycin	31
Kanamycin	32
Spectinomycin	33
Tylosin	34
Spiramycin	34
Lincomycin	35
Oxytetracyclin	35
 BISHERIGE ANGABEN ÜBER DIE WIRKSAMKEIT UND INDIKATION VON KOMBINATIONSPRÄPARATEN AUS ANTIBAKTERIELLEN WIRKSTOFFEN	 39
Einsatz in der Veterinärmedizin	39
Interaktionen zwischen zwei antibakteriellen Substanzen	41
Möglichkeiten der Wirksamkeitsprüfung in vitro	42
Die Kombination von Chloramphenicol und Tylosin	43
Die Kombination von Oxytetracyclin und Tylosin	44
Die Kombination von Chloramphenicol und Oxytetracyclin	44
Die Kombination von Lincomycin und Spectinomycin	44
 E I G E N E U N T E R S U C H U N G E N	 45
 MATERIAL UND METHODIK	 45
Herkunft des Untersuchungsmaterials	45
Keimisolierung und Differenzierung	46
Sensibilitätsprüfung durch Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) mit Hilfe der Agar-Ver- dünnungsmethode	46
Sensibilitätsprüfung im Agar-Diffusionstest ("Blättchentest")	47
Prüfung der Wirksamkeit von Kombinationen zweier anti- bakterieller Substanzen gegenüber Pasteurella haemo- lytica und Pasteurella multocida mit Hilfe der Agar- Verdünnungsmethode ("Checkerboard-Titration")	48
Untersuchungen über die Häufigkeit und Verteilung von Pasteurellen im Nasenschleim von Mastkälbern	49

	Seite
ERGEBNISSE	
Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchung des Probenmaterials	51
Antibakterielle Empfindlichkeit der Stämme von <i>Pasteu- rella haemolytica</i> , <i>Pasteurella multocida</i> und <i>Coryne- bacterium pyogenes</i> gegenüber verschiedenen antibakte- riellen Substanzen durch Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentrationen	52
Antibakterielle Empfindlichkeit der Stämme von <i>Pasteu- rella haemolytica</i> , <i>Pasteurella multocida</i> und <i>Coryne- bacterium pyogenes</i> im "Blättchentest"	58
Vergleich der Empfindlichkeitsaussagen aus MHK-Bestim- mung und Agar-Diffusionstest ("Blättchentest")	59
Ergebnisse der Wirksamkeitsprüfung von Kombinationsprä- paraten aus zwei antibakteriellen Substanzen gegenüber <i>P.haemolytica</i> und <i>P.multocida</i> mit Hilfe der Agar-Ver- dünnungsmethode im Schachbrett- ("Checkerboard"-) Verfahren	59
Verbreitung von Pasteurellen im Nasenschleim gesunder, an Enzootischer Bronchopneumonie erkrankter und nach antibiotischer Behandlung wieder genesener Kälber	65
Ergebnisse der Erhebungen über Auftreten und Dominanz einzelner, anhand ihres Resistenzmusters klassifizier- ter Erregerstämme im zeitlichen Verlauf der Durchseu- chung zweier Kälbermastbestände	65
DISKUSSION	70
ZUSAMMENFASSUNG	96
SUMMARY	98
LITERATURVERZEICHNIS	100

E I N L E I T U N G

Die Prüfung der Empfindlichkeit bakterieller Krankheitserreger gegenüber den zu einer antimikrobiellen Behandlung zur Verfügung stehenden Antibiotika und Chemotherapeutika wird vor dem Hintergrund einer zunehmenden Entwicklung von Resistenzen bei vielen klinisch bedeutsamen bakteriellen Krankheitserregern immer mehr zur Voraussetzung für einen gezielten und wirksamen Einsatz antibakterieller Wirkstoffe im Rahmen therapeutischer Maßnahmen.

Dabei interessiert neben dem individuellen Resistenzverhalten eines aus einem infizierten Organ, Gewebe oder dergleichen isolierten Erregers vor allem die - regionalen und zeitlichen Schwankungen unterworfenen - aktuelle Resistenzsituation einer Keimpopulation.

Sensibilitätsprüfungen werden üblicherweise mit Hilfe eines einfachen Agar-Diffusionstests ("Blättchentest") durchgeführt, der eine zumindest qualitative Aussage über das Resistenzverhalten eines Keimes zuläßt. Zur Orientierung über therapeutisch wirksame Konzentrationen eines Medikaments wird dagegen die sehr viel genauere Minimale Hemmkonzentration (MHK) herangezogen. Es ist dies die zur in-vitro-Hemmung des Bakterienwachstums benötigte geringste Konzentration eines antibakteriellen Wirkstoffes. Unter Berücksichtigung der pharmakologischen Eigenschaften einer solchen Substanz kann durch Vergleich der in vitro zur Keimhemmung erforderlichen MHK mit der am Ort der gewünschten Wirkung dosisabhängig erzielbaren Wirkstoffkonzentration im Organismus eine Aussage über Art und Dauer eines antibiotischen Effekts gemacht werden.

Zu den Bakterien mit zunehmendem Auftreten resistenter Varianten zählen *Pasteurella haemolytica* und *Pasteurella multocida*, die neben *Corynebacterium pyogenes* als wichtigste bakterielle Erreger der Enzootischen Bronchopneumonie des Rindes gelten, einer Krankheit, der insbesondere in den modernen Haltungssystemen der Kälber- und Bullenmastbetriebe eine bedeutende, da wirtschaftlich

verlustreiche Rolle zukommt. Da die Entwicklung immunprophylaktischer Maßnahmen noch nicht in vollem Umfang die gewünschten Erfolge zeigt, kommt der antibiotischen Behandlung im Rahmen therapeutischer Maßnahmen eine entscheidende Bedeutung zu. Nicht zuletzt durch den unsachgemäßen Einsatz von Antibiotika und Chemotherapeutika hat sich im Laufe der letzten Jahre eine Vielzahl resistenter Varianten herausgebildet, wodurch sich immer häufiger die Notwendigkeit von Sensibilitätsprüfungen ergibt.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Prüfung der Empfindlichkeit von *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida* und *Corynebacterium pyogenes* gegenüber verschiedenen antibakteriellen Substanzen und deren Kombinationen.

Daneben wird in einer epizootiologischen Untersuchung in zwei Mastbetrieben die Verbreitung von Pasteurellen im oberen Respirationstrakt von gesunden und kranken Kälbern im zeitlichen Verlauf der Durchseuchung der Bestände aufgezeigt.

L I T E R A T U R O B E R S I C H T

WESEN UND URSACHEN DER ENZOOTISCHEN BRONCHOPNEUMONIE DES RINDES

Die Enzootische Bronchopneumonie des Rindes ist im Laufe der letzten beiden Jahrzehnte immer mehr zur wirtschaftlich bedeutendsten, da verlustreichsten Erkrankung in den durch moderne Intensivhaltung gekennzeichneten Kälber- und Bullenmastbetrieben geworden. Gleichzeitig hat sich im Gefolge der veränderten Halte- und Fütterungssysteme das Erscheinungsbild dieser Erkrankung gewandelt (WIZIGMANN et al., 1976; DIRKSEN, 1981). Anstelle der früher hierzulande dominierenden, meist gutartig verlaufenden, viral bedingten interstitiellen Pneumonien traten im Laufe der Jahre immer mehr die von bakteriellen Primär- und Sekundärinfektionen geprägten katarrhalisch-eitrigen und fibrinösen Bronchopneumonien auf (DIRKSEN, 1981 a).

Ihrer mehr oder minder einheitlichen klinischen Manifestation in der Form eines akuten fieberhaften bronchopulmonalen Krankheitskomplexes mit enzootischem Auftreten liegt jedoch eine Vielzahl verschiedener ätiologischer Faktoren zugrunde; die Enzootische Bronchopneumonie des Rindes wird daher der Gruppe der infektiösen Faktorenkrankheiten zugeordnet, wobei der Beteiligung von Pasteurellen eine zentrale Rolle beizumessen ist (MAYR et al., 1984).

Nach dem Stand derzeitiger Kenntnisse führt das Zusammenwirken verschiedener Stressoren endogenen und exogenen Ursprungs in Verbindung mit Infektionen durch Viren und/oder Mycoplasmen, zu einer Beeinträchtigung von Abwehrmechanismen des Wirtsorganismus und damit zur Voraussetzung für Haften und Ausbreitung bakterieller Erreger wie Pasteurellen und Korynebakterien in den tieferen Luftwegen. Entscheidend dafür scheint die Schwächung pulmonaler "Clearance"-Mechanismen zu sein, also die vor allem durch Alveolarmakrophagen und mukoziliare Ausschwemmung bewirkte rasche Elimination von über die Atemluft eingedrungenen Keimen (ROTH, 1984; THOMSON, 1984).

Die Rolle von Viren und Mycoplasmen als ätiologische Agenzien in der Pathogenese der Enzootischen Bronchopneumonie wird im Schrifttum übereinstimmend hervorgehoben, jedoch im einzelnen zum Teil unterschiedlich bewertet. Es wurde gezeigt, daß Stresssituationen allein (belegt durch erhöhte Plasma-Cortisol-Spiegel) das Haften einer künstlichen *Pasteurella haemolytica* - Infektion nicht bewirken konnten, wohl aber dagegen das einer BHV-1 - Infektion (FILION et al., 1984).

In einer umfangreichen Untersuchung zur Epidemiologie und Ätiologie der "Rinder Grippe" belegte WIZIGMANN (1974) die weite Verbreitung von Adeno-, Reo-, Rhino- und Parainfluenza-3-Viren in der bayerischen Rinderpopulation und deren ätiologische Bedeutung durch direkten Erregernachweis und den Nachweis der Bildung bzw. des signifikanten Anstiegs von Antikörper-Titern im Verlauf der Erkrankung. Dabei konnte vor allem die Mitbeteiligung von Adeno- und Reoviren beim Zustandekommen der "Rinder Grippe" nachgewiesen werden, während Rhinoviren und dem Parainfluenza-Virus eine mehr untergeordnete Rolle zugeschrieben wurde.

Andere Autoren messen derzeit dem Bovinen Respiratorischen Synzytial-Virus (HOJBJERG, 1983, Dänemark; Anon., 1985, USA; LINGGI u. WYLER, 1985, Schweiz) und dem Parainfluenza-3-Virus (THOMSON, 1981 u. 1984, USA) eine größere Bedeutung bei. Die Beteiligung von Adenoviren, Reoviren, Rhinoviren, BHV-1 und MD/BVD-Virus wird zwar verschiedentlich experimentell belegt und ihre Beteiligung an Bronchopneumonien in Einzelfällen auch nachgewiesen, eine dominierende Rolle wird ihnen jedoch nicht zugestanden (SCHIRRMAYER, 1980; CUMMINGS, 1984; ROSENQUIST, 1984).

Die Bedeutung der häufig im Respirationstrakt erkrankter Kälber nachgewiesenen Mycoplasmen sowie von *Haemophilus somnus* im Rahmen der Enzootischen Bronchopneumonie ist ebenfalls derzeit noch unklar; es wird ihnen allenfalls eine "Helfer"- Funktion im Sinne einer Beeinträchtigung pulmonaler Abwehrfaktoren zugeschrieben (HJERPE u. ROUTEN, 1976; BOOTHBY, 1983; CUMMINGS, 1984; FRANK, 1984).

Die entscheidende, zum bestandsweisen Ausbruch der Erkrankung führende Resistenzminderung läßt sich in der Regel auf verschiedene äußere Belastungsfaktoren zurückführen. Dabei treten mit der sogenannten "crowding-assoziierten" (nach Marktauftrieben, Transporten, Neuaufstellungen) und der saisonal abhängigen (ungünstige Witterung, v.a. kalte Jahreszeit) Enzootischen Bronchopneumonie die vor allem für Mastbetriebe typischen Erscheinungsformen dieser Krankheit auf.

CHARAKTERISIERUNG DER WICHTIGSTEN BAKTERIELLEN BRONCHOPNEUMONIE- ERREGER

Pasteurella haemolytica und Pasteurella multocida

P.haemolytica und *P.multocida* gelten als zwei (von vier bekannten) selbständige Arten der Bakteriengattung PASTEURELLA (benannt nach dem französischen Chemiker und Bakteriologen Louis Pasteur, 1822 - 1895). Es sind gramnegative, kleine, ovoide, unbewegliche, aerob oder fakultativ anaerob wachsende, Katalase- und Oxydase-positive, säurebildende Stäbchen, die bei wiederholten Kulturpassagen pleomorphes Wachstum zeigen (CARTER, 1973). Die Züchtung erfolgt auf Blutnährböden oder Spezialnährböden. Eine Differenzierung der beiden Arten kann unter anderem erfolgen anhand von Beta-Hämolysevermögen auf Blutagar (*P.haemolytica* (+)), Indolbildung (*P.multocida* (+)) oder Wachstum auf McConkey-Agar (*P.haemolytica* (+)) (ROLLE u. MAYR, 1978).

Neben ihrer klassischen Rolle als Erreger der als "Primäre Pasteurellosen" bezeichneten "Wild- und Rinderseuche", Geflügelcholera und Kaninchenpneumonie, die durch stark Spezies-angepasste Stämme von *P.multocida* hervorgerufen werden, treten Pasteurellen heutzutage immer mehr durch ihre Beteiligung an verschiedenen sogenannten Faktorenkrankheiten wie der Enzootischen Bronchopneumonie des Rindes in Erscheinung.

Sowohl *Pasteurella haemolytica* als auch *Pasteurella multocida* wurden häufig aus Nasentupferproben und pneumonisch veränderten Lungen von an Enzootischer Bronchopneumonie erkrankten bzw. verendeten Rindern isoliert; von ihnen gilt *P.haemolytica* als die pathogenere der beiden Arten. Bei *P.haemolytica* A1 (Biotyp A, Serotyp 1) konnte experimentell sogar eine Primärpathogenität nachgewiesen werden (GIBBS et al., 1984). Dies wird vor allem auf die nur dieser Art eigenen Fähigkeit zurückgeführt, während der Vermehrungsphase ein Zytotoxin mit spezifisch schädigendem Effekt auf bovine Alveolarmakrophagen zu bilden (MARKHAM u. WILKIE, 1980).

Allerdings ist der Wirtsorganismus in der Lage, gegen dieses Cytotoxin durch Bildung von lokalen Antikörpern (Ig G u. Ig A) nach Erstkontakt eine Resistenz aufzubauen (CHO et al., 1984).

Versuche einer experimentellen Infizierung durch intratracheale Inokulation von *P.haemolytica* und *P.multocida* zeigten u.a. anhand klinischer Parameter (wie Temperaturverlauf und Atemfrequenz) die höhere Pathogenität von *P.haemolytica* und deren Tendenz zu schwereren Krankheitsverläufen mit fibrinös-nekrotisierenden Entzündungsformen, während bei *P.multocida* mehr die leichteren Erkrankungen mit katarrhalisch-eitrigem Bild ausgelöst wurden (AMES et al., 1985).

Hinsichtlich ihrer Sensibilität gegenüber Antibiotika und Chemotherapeutica läßt sich aus vielen bisherigen Untersuchungen belegen, daß Pasteurellen rasch und in großem Umfang Resistenzen ausbilden können. Diese auch bei vielen anderen, insbesondere gram-negativen Bakterien zu beobachtende Eigenschaft wird im wesentlichen auf die Übertragung von Resistenzfaktoren, sogenannter R-Faktoren, zwischen verschiedenen Keimen (auch unterschiedlicher Gattungszugehörigkeit) zurückgeführt. Sie liegen gewöhnlich als ringförmige, extrachromosomale Plasmide im Zytoplasma vor und enthalten u.a. die genetische Information für die Resistenz gegenüber einem oder mehreren Arzneimitteln, die über Sexualpili oder mit Hilfe von Phagen auf andere, nicht resistente Bakterien übertragen werden können. Ihr Wirkungsmechanismus beruht vorwiegend auf der Bildung von Enzymen zur Inaktivierung der entsprechenden antibiotischen Substanz und konnte für eine Vielzahl von Antibiotika und Chemotherapeutika aufgezeigt werden, so auch bei mindestens sechs der neun im Rahmen der vorliegenden Arbeit geprüften Wirkstoffe (FAGERBERG u. QUARLES, 1979).

ZIMMERMAN u. HIRSH (1980) identifizierten in einem Tetracyclin- und Streptomycin-resistenten Stamm von *Pasteurella haemolytica* boviner Herkunft R-Faktoren in Form zweier Plasmide als Träger der entsprechenden Resistenzeigenschaften und konnten den experimentellen Nachweis für deren Übertragung auf verschiedene Stämme von *E.coli* erbringen.

Auch in Stämmen von *Pasteurella multocida* boviner Herkunft (SILVER et al., 1979) und in aus Puten isolierten Stämmen von *P.multocida* (HIRSH, 1985) konnten Plasmid-vermittelte Resistenzeigenschaften nachgewiesen werden.

Angesichts zunehmender Resistenzprobleme beim Einsatz von Antibiotika und Chemotherapeutika in der Bekämpfung der Enzootischen Bronchopneumonie des Rindes konzentrieren sich die Forschungen in zunehmendem Maße auf die Entwicklung wirksamer immunprophylaktischer Verfahren mit dem Ziel einer spezifischen Antikörper- oder zellvermittelten lokalen Immunität der Schleimhäute des Respirationstrakts, insbesondere in bezug auf *P.haemolytica* (WILKIE, 1981 u. 1982).

CONFER et al.(1985) verglichen die immunogene Wirkung von Lebend- und Totimpfstoffen aus *P.haemolytica* durch Bestimmung der Antikörper-Titer und den Versuch einer experimentellen Infizierung. Dabei erzielten sie nur bei Verwendung der Lebendvakzine gleichbleibend hohe Titer und eine zuverlässige Immunität.

KADEL et al.(1985) ermittelten in einem Feldversuch mit Lebendimpfstoff (je ein Stamm von *P.haemolytica* und *P.multocida*) bei den geimpften Kälbern höhere Gewichtszunahmen, mildere Krankheitsverläufe und weniger Todesfälle als in einer nicht geimpften Vergleichsgruppe.

Durch Verabreichung eines hitzeinaktivierten *P.haemolytica*-Serotyp-1-Impfstoffes konnte FRANK (1985) zwar eine signifikante Reduzierung der Besiedlung der Nasenschleimhaut mit *P.haemolytica* dieses Serotyps erreichen, nicht jedoch eine merkliche Verminderung der Morbiditätsrate im Vergleich zu den ungeimpften Kontrollkälbern.

Von guten Erfolgen bei der Bekämpfung respiratorischer Erkrankungen des Kalbes in den USA berichten neuerdings HENRY (1984) und SMITH et al.(1985). Sie empfehlen die intrakutane Verabreichung eines *P.haemolytica* - Lebendimpfstoffes, um dem Wirtsorganismus durch ausreichend lange Konfrontation mit dem Bakterium und

dessen Zytotoxin die Ausbildung einer belastbaren Immunität zu ermöglichen.

Dagegen konnten ZANGERLE (1982) und WALDNER (1984) auch bei der intranasalen Verabreichung eines hitzeinaktivierten polyvalenten Pasteurella-Impfstoffes, in Verbindung mit einer gleichzeitigen Paramunisierung, eine verminderte Morbidität, eine kürzere Krankheitsdauer und geringere Arzneimittelkosten bei Mastkälbern in bayerischen Raum im Vergleich zu nicht geimpften Tieren nachweisen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch KOHNEL u. GRÖNDER (1985) bei prophylaktischer und therapeutischer Anwendung verschiedener Paramunitätsinducer allein, wogegen MAYR et al.(1984) die Verabreichung von inaktivierten Kombinations-Vakzinen aus *P.haemolytica*-, *P.multocida*- und Virus-Antigen empfehlen.

Corynebacterium pyogenes

Die den Actinomyceten und verwandten Organismen zugerechnete Gattung der Korynebakterien besitzt mit *Corynebacterium pyogenes* einen weit verbreiteten, vornehmlich tierpathogenen Infektionserreger mit Tendenz zur Ausbildung eitrig-abszedierender Entzündungsformen. *C.pyogenes* stellt sich als grampositives, kleines, unbewegliches, zur Pleomorphie neigendes Stäbchen dar. Die Züchtung erfolgt auf Blutnährböden, wobei eine schwache Hämolyse auftritt. Das in der Umwelt weit verbreitete Bakterium tritt beim Rind vor allem auf als Erreger von Mastitiden, Metritiden, Omphalitiden und Bronchopneumonien, daneben kann es aber auch aus einer Vielzahl eitrig-entzündlicher Prozesse, insbesondere nach traumatischen Verletzungen, isoliert werden (ROLLE u. MAYR, 1978).

Trotz seiner guten Empfindlichkeit gegenüber den Penicillinen und anderen antibiotisch wirksamen Substanzen entzieht sich *C.pyogenes* häufig einer erfolgreichen Chemotherapie durch sein tiefes Eindringen in die befallenen Gewebe (wie die Schleimhäute von Euter oder Uterus) und seine Neigung zu Gewebseinschmelzungen

und Abszedierungen, soweit diese nicht durch das Anlegen einer Drainage einer äußerlichen Behandlung zugänglich gemacht werden können (KNIGHT, 1980).

Die Beteiligung von *Corynebacterium pyogenes* am Krankheitsgeschehen der Enzootischen Bronchopneumonie läßt sich durch seinen Nachweis in pneumonisch veränderten Lungen von an dieser Erkrankung verendeten Kälbern belegen. HJERPE u. ROUTEN (1976) konnten in 12,2 % der Fälle, TAOUDI et al. (1983) in 5,3 % der Fälle *C. pyogenes* isolieren. Eine ätiologische Bedeutung, vergleichbar der der Pasteurellen, wird ihm jedoch nicht beigemessen. Vielmehr gilt *C. pyogenes*, das auch im oberen Respirations-trakt gesunder Tiere nachgewiesen werden kann, als typischer Sekundärerreger im Gefolge einer schon bestehenden bakteriellen Infektion durch Pasteurellen (FRANK, 1984).

ERGEBNISSE BISHERIGER UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS VORKOMMEN VON
PASTEURELLEN UND CORYNEBACTERIUM PYOGENES IM RESPIRATIONSTRAKT
GESUNDER UND AN ENZOOTISCHER BRONCHOPNEUMONIE ERKRANKTER KÄLBER
UND JUNGRINDER

Eine Vielzahl von Autoren berichtet über die Isolierung von bakteriellen Krankheitserregern aus dem Respirationstrakt von Rindern, die üblicherweise am lebenden Tier aus Nasentupferproben, am toten Tier über die Entnahme von Lungengewebsproben erfolgt. Schon früh konnte so die zentrale Rolle der Pasteurellen in der Pathogenese der Enzootischen Bronchopneumonie durch Isolierung aus dem Nasopharynx erkrankter Tiere belegt werden (SCOTT u. FARLEY, 1932; CARTER, 1954).

HOERLEIN et al.(1961) untersuchten in Illinois/USA 455 Nasentupfer aus klinisch gesunden, an Bronchopneumonie erkrankten und wiedergenesenen 6 bis 10 Monate alten Mastkälbern und fanden Pasteurellen bei 3 % der gesunden Tiere, bei 60 % der klinisch erkrankten Tiere, bei 14 % der erkrankten und antibiotisch behandelten Tiere und bei 40 % der Rekonvaleszenten.

Während eines Zeitraumes von 7 Monaten untersuchten MAGWOOD et al.(1969) in Ontario/Kanada 790 Nasentupfer aus 12 Mastkälberbeständen und bestimmten damit die "normale" Bakterienflora der Nasenschleimhaut, die sie in drei Kategorien einteilten: zur "Basal"-Flora mit einer weiten Verbreitung in der Tierpopulation wurden *Pasteurella multocida* (aus 61 % der Tupfer nachgewiesen) und *Pasteurella haemolytica* (23 %), daneben auch *Neisseria catarrhalis* (47 %), *Micrococcus* spp.(53 %) und β -hämolisierende Streptokokken (10 %) gezählt. Die zweite Kategorie umfasste weitere fakultative Nasen-Besiedler wie *Streptococcus* spp.(15 %), *Moraxella* spp.(5 %) und auch *Corynebacterium pyogenes* mit einer relativen Häufigkeit von 0.2 %. Zur dritten Kategorie mit ubiquitären Umweltkeimen ohne besondere Affinität zur Nasenschleimhaut wurden u.a. *E.coli* und *Proteus* spp. zugeordnet. Insgesamt beobachteten die Autoren eine Fluktuation von Art und Anzahl

der aufgeführten Keime in weiten Grenzen bei gelegentlichen Perioden der Dominanz einzelner Erreger, zumeist Pasteurellen, über mehrere Tage, oft begleitet von respiratorischen Symptomen. Dennoch konnten im Vergleich zwischen erkrankten und gesunden Kälbern keine signifikanten Unterschiede in der Zusammensetzung der Bakterienflora gefunden werden.

GREY u. THOMSON (1971) bestimmten den Keimgehalt der Luft in der Trachea gesunder Kälber. Sie fanden bei gleichzeitig nachgewiesener nasaler Besiedlung durch *Pasteurella haemolytica* diesen Keim stets auch in der Tracheal-Luft vor und belegten damit die Bedeutung pulmonaler Abwehrmechanismen in der Auseinandersetzung des Organismus mit dem als fakultativ pathogen angesehenen Erreger.

Über einen Zeitraum von zwei Jahren untersuchten WRAY u. THOMPSON (1971) in Großbritannien die Prävalenz verschiedener Serotypen von *Pasteurella haemolytica* im Nasopharynx von Kälbern aus drei verschiedenen Farmen. Sie fanden heraus, daß gewöhnlich für Perioden von 6 bis 9 Monaten ein Serotyp im Vordergrund stand, der mit einzelnen Ausbrüchen respiratorischer Erkrankungen in Verbindung gebracht wurde.

Im Rahmen ihrer umfangreichen Arbeit über Grundsätze der Behandlung respiratorischer Erkrankungen bei Kälbern isolierten HJERPE u. ROUTEN (1976) an der Universität von Kalifornien/USA aus 500 Lungengewebsproben von an Bronchopneumonie verendeten Rindern *Pasteurella haemolytica* in 52 %, *Pasteurella multocida* in 26 % und *Corynebacterium pyogenes* in 12 % der Fälle, daneben sehr häufig Mycoplasmen (86 %) und coliforme Keime (21 %).

In Nordirland fanden BRYSON et al. (1978) in 40 pneumonisch veränderten Kälberlungen in 19 Fällen (= 47,5 %) *P. multocida*, in 2 Fällen (= 5 %) *P. haemolytica* und in 4 Fällen (= 10 %) *C. pyogenes* vor.

In seinen Ausführungen über die Pathogenese von durch Pasteurellen bedingten akuten respiratorischen Erkrankungen des Rindes verweist THOMSON (1981) bei einem Vergleich zwischen gesunden und kranken Tieren in Kanada besonders auf die entscheidende

Bedeutung der Bakterienflora der Nasenschleimhaut mit dominieren- der Rolle von *Pasteurella haemolytica* und deren rasches Anwachsen zu Beginn der Erkrankung. Dagegen wird *Pasteurella multocida* trotz häufigen Nachweises im Nasenschleim gesunder und kranker Tiere eine eher untergeordnete Rolle zugeschrieben. THOMSON weist auch darauf hin, daß *P.haemolytica* trotz negativer Nasentupfer- proben häufig aus verschiedenen Regionen der Nasenschleimhaut von gespaltenen Rinderköpfen isoliert werden konnte und relativiert damit die Aussagekraft von Tupferproben in bezug auf die tatsäch- liche Keimbesiedelung der Nasenschleimhaut.

Zu einer ähnlichen Beurteilung kamen auch FRANK u. SMITH (1983), CUMMINGS (1984) und FRANK (1984): während *P.multocida* als weit- verbreitet im Nasenraum von gesunden und an Bronchopneumonie er- krankten Kälbern beschrieben wird, scheint *P.haemolytica*-Serotyp 1 in Nase und auch Lungengewebe erkrankter Tiere zu dominieren, wogegen der Serotyp 2 fast nur in gesunden Tieren gefunden wird. Auch *C.pyogenes* wird nach Angaben von FRANK (1984) häufig sowohl aus pneumonisch veränderten Lungen wie auch aus dem oberen Respi- rationstrakt gesunder Tiere isoliert.

Am Beispiel der Isolierungshäufigkeit von *P.multocida* aus dem Nasopharynx in einer Gruppe von 27 gemeinsam aufgestellten Käl- bern unterschiedlicher Herkunft in Großbritannien belegten JONES u. WEBSTER (1984) die 100 %-ige Durchseuchung des Bestandes mit diesem Erreger innerhalb der ersten 9 Wochen nach Aufstallung. Bis zur 7. Woche waren sämtliche Tiere mindestens einmal positiv; ab der 11. Woche nahm die Häufigkeit der Isolierung von *P.multo- cida* im gesamten Bestand wieder langsam ab.

UNGUREANU et al.(1981) untersuchten in Rumänien eine größere An- zahl von Lungen mit pneumonischen Veränderungen sowie Nasensekre- te von Jungrindern mit respiratorischen Erkrankungen bakteriolo- gisch. Dabei konnten bei einer Gesamtzahl von 545 Proben 176 Stämme (= 32,2 %) von *P.multocida* und 125 Stämme (= 22,9 %) von *P.haemolytica* isoliert werden. Der Nachweis von *P.multocida* ge- lang bei 46,2 % der Lungenläsionen sowie bei 22,5 % der Nasense- krete, während *P.haemolytica* in 26,6 % bzw. 20,3 % der entspre- chenden Fälle gefunden wurde.

Zu etwas anderen Ergebnissen kamen SCHIMMEL et al.(1983) in der Deutschen Demokratischen Republik bei ähnlichen Untersuchungen. Sie fanden *P.multocida* in 25 % der pneumonischen Lungen und 29 % der Nasentupferproben, während *P.haemolytica* aus 17 % der Lungen und 35 % der Nasen isoliert wurde.

Ebenfalls 1983 veröffentlichten TAOUDI et al. eine Untersuchung zum derzeitigen Vorkommen bakterieller Infektionserreger im Sektionsmaterial von Kälbern am Institut für Pathologie der Tierärztlichen Hochschule Hannover. Als Erreger im Zusammenhang mit dem Befund "Bronchopneumonie" wurden durch bakteriologische Untersuchungen der entsprechenden Lungen nachgewiesen: *P.multocida* in 10,5 %, *P.haemolytica* in 7,0 % und *C.pyogenes* in 5,3 % der Fälle; dagegen sehr viel häufiger *E.coli* (49,1 %), daneben *Pseudomonas aeruginosa* (15,8 %), *Mycoplasma bovis* (15,8 %) und Streptokokken (12,3 %). *E.coli* wurde allerdings auch bei 40 % der Kälber ohne Bronchopneumonie im Lungengewebe gefunden.

Wie aus einem kürzlich aus der II. Veterinärklinik der Universität Gießen veröffentlichten Beitrag zur Bronchoskopie beim Rind hervorgeht, konnten KAHL u. HOFMANN (1985) aus Bronchialspülproben von 4 gesunden einjährigen Jungrindern neben *Pseudomonas* spp., *Erwinia* spp. und Streptokokken bei einem Tier auch *C.pyogenes* bakteriologisch nachweisen, Pasteurellen dagegen in keinem Fall.

BLOBEL et al.(1985), schließlich, konnten von 225 Pasteurella-Kulturen, die von Rindern mit Atemwegserkrankungen in der Bundesrepublik Deutschland von 1983 bis 1985 isoliert worden waren, 157 (= 69,8 %) *P.multocida* und 34 (= 15,1 %) *P.haemolytica* zuordnen. Bei 28 Kulturen war keine exakte serologische Typisierung möglich.

PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN DER GEPROBTEN WIRKSTOFFE

Amoxicillin

Amoxicillin ist ein halbsynthetisches, vom Kern der 6-Amino-Penicillansäure abgeleitetes Breitspektrum-Antibiotikum, dessen bakterizide Wirkung auf grampositive und viele gramnegative Keime auf der Penicillin-typischen Hemmung des bakteriellen Zellwandaufbaus durch Störung der Mureinsynthese beruht.

Wie das ihm in chemischer Struktur und Wirkungsspektrum nahe verwandte Ampicillin ist Amoxicillin säurestabil und empfindlich gegenüber β -Lactamase-bildenden Keimen, hat aber die Vorteile einer besseren enteralen Resorption (zu etwa 90 %; SPYKER, 1977), eines höheren und länger anhaltenden Serumspiegels, einer besseren Gewebeverteilung und eines rascheren bakteriziden Effekts (PUGH, 1977; YEOMAN, 1977).

Amoxicillin wird im Handel angeboten als Trihydrat zur oralen Verabreichung in Form von Pulver, Tabletten oder Suspension (empf. Dos.: 4-10 mg/kg, 2x tgl.) beziehungsweise zur intramuskulären Injektion in wässriger Suspension (empf. Dos.: 7 mg/kg, 1x tgl.); daneben als Natriumsalz-Trockensubstanz zur intravenösen, intramuskulären oder subkutanen Injektion in wässriger Lösung (empf. Dos.: 10 mg/kg, 1x tgl.).

Die orale Verabreichung des Antibiotikums an Kälber und Jungrinder ist aufgrund der sich aus der Entwicklung des Vormagensystems ergebenden Schwierigkeiten zuverlässig nur über eine begrenzte Zeit und über die Tränke via Schlundrinne möglich (DIRKSEN, 1981 b). Wird Amoxicillin-Trihydrat im Milchaustauscher verabreicht, erfolgt eine gute, wenn auch im Vergleich zur Glucose-Elektrolyt-Tränke (mit den besten Resorptionsergebnissen) und zu Wasser etwas verzögerte Resorption mit maximalem Serumspiegel 3 Stunden post applicationem (p.a.); die orale Bioverfügbarkeit von etwa 30 % (ZIV et al., 1977) wird dadurch jedoch nicht beeinträchtigt (PALMER et al., 1983).

Bei intramuskulärer Applikation von Amoxicillin-Trihydrat beim Kalb in einer Dosierung von 7 mg/kg KG wird nach rund 2 Stunden ein maximaler Serumspiegel von 3 mg/l erreicht, der bis zur 10. Stunde p.a. langsam auf 1 mcg/ml abfällt; dagegen tritt bei gleicher Dosis und Applikationsart von Na-Amoxicillin-Lösung schon 15 Minuten p.a. ein Maximalspiegel von 10 mg/l auf, der dann aber rasch abfällt und 5 Stunden p.a. bereits 1 mg/l unterschreitet. Oral verabreichtes Amoxicillin-Trihydrat in gleicher Dosierung erreicht beim Kalb im Vergleich zur intramuskulären Applikation nur etwa 50 % der entsprechenden Serumwerte (Abb. 1). Bei subkutaner Injektion ergeben sich, ermittelt bei Hund und Katze, etwas geringere Wirkstoffkonzentrationen als nach intramuskulärer Verabreichung der gleichen Menge des Trihydrats (YEOMAN, 1977).

Außerordentlich hohe biliäre Konzentrationen bewirken auch bei parenteraler Anwendung Wirkstoffspiegel im Dünndarm, die zeitweise über den korrespondierenden Serumspiegeln liegen. Durch nahezu vollständige Rückresorption aus dem Darm entsteht ein enterohepatischer Kreislauf, der zu einer verlängerten Verweildauer im Organismus beiträgt (PUGH, 1977).

Die Serumprotein-Bindung von Amoxicillin beträgt nur etwa 20 %, und seine Konzentration im Lungengewebe erreicht etwa 30 % des entsprechenden Serumwertes (PALMER et al., 1977). Ähnliche Konzentrationen wurden in Humanversuchen auch in Sputum und Speichel nachgewiesen (STEWART, 1974). Ebenfalls beim Menschen ermittelten FEDERSPIEL et al. (1984) in Abszeß-Eiter etwa 80 % der Serumkonzentration des Antibiotikums.

Die Ausscheidung von Amoxicillin erfolgt größtenteils über die Niere und kann dort mit dem Ziel einer längeren Verweildauer im Organismus medikamentell, z.B. durch Probenecid, verzögert werden (KNIFTON, 1982).

Die Toxizität von Amoxicillin ist, auch bei vielfacher Überdosierung, sehr gering. Allerdings treten bei wiederholten intramuskulären oder subkutanen Injektionen höherer Dosen beim Kalb Schmerzreaktionen und entzündlich-nekrotisierende Gewebsreaktio-

nen an der Injektionsstelle auf, die sich jedoch bei Einhaltung der empfohlenen Dosierung weitgehend vermeiden lassen (KNEEFE, 1977).

Seit einigen Jahren wird Amoxicillin in Kombination mit dem Beta-Lactamase-Hemmer Clavulansäure im Verhältnis 4:1 auch in der Veterinärmedizin angeboten, wodurch das Wirkungsspektrum dieses Antibiotikums um potentiell Penicillinase-bildende Keime, zu denen auch die Pasteurellen gezählt werden, erweitert wird (WISHART, 1984).

Oxacillin

Oxacillin ist ein halbsynthetisches Isoxazolyl-Penicillin, dessen Beta-Lactam-Ring durch das Anfügen von 'sperrigen' polaren Seitenketten so geschützt werden konnte, daß eine 98-99 %-ige Stabilität gegen Penicillinase erreicht wurde. Da sein Wirkungsspektrum sich vorwiegend auf grampositive Keime beschränkt, wird es vor allem gegen penicillinasebildende Staphylokokken eingesetzt. Die bakterizide Wirkung gleicht der des Amoxicillins und beruht auf der Störung der Zellwandsynthese. Oxacillin ist säurestabil und liegt als gut wasserlösliches Natrium-Monohydrat vor (OTTEN et al., 1975).

In der Veterinärmedizin wurde Oxacillin bislang nur zur intramammären Verabreichung in Prophylaxe und Therapie von Staphylokokken-Mastitiden eingesetzt (ZIV, 1980).

Zur systemischen Anwendung kann Oxacillin dank seiner Säurebeständigkeit auch oral verabreicht werden, jedoch hängt die enterale Resorption wesentlich vom Füllungszustand des Intestinums ab und führt dazu zu niedrigeren Serumspiegeln im Vergleich zur parenteralen Applikation (OTTEN et al., 1975). Diese wird von KNIGHT et al.(1980) für das Pferd in einer Tagesdosierung zur intravenösen oder intramuskulären Injektion von 50-100 mg/kg KG empfohlen, aufgeteilt in 2 bis 3 Einzeldosen pro Tag, was annähernd den Angaben aus dem Humanbereich entspricht.

Nach intramuskulärer Applikation von 25 mg Oxacillin pro kg KG wird beim Pferd nach 30 Minuten eine maximale Serumkonzentration von 10 mg/l erreicht, die 5 Stunden p.a. bereits wieder unter 1 mg/l abfällt (Abb. 2); bis zu tausendmal höher liegen die korrespondierenden Werte im Urin (STOVER et al., 1981).

Die Proteinbindung von Oxacillin erreicht im Serum bei den Haus-säugetieren den hohen Wert von etwa 70 % (ZIV u. SULMAN, 1972; POWERS u. RAMESH, 1980), die Halbwertszeit wird von FORTH et al. (1980) mit 30 Minuten angegeben. Die Gewebeverteilung entspricht in etwa der anderer Penicilline und wird von BAGGOT (1980) für die Lunge beim Hund mit 30 % der entsprechenden Serumkonzentrationen beziffert.

Die Ausscheidung von Oxacillin erfolgt vorwiegend renal und kann, wie die der anderen Penicilline, durch Probenecid verzögert werden, womit eine annähernde Verdoppelung der Serumspiegel erreicht werden kann (OTTEN et al., 1975).

Neomycin

Das Antibiotikum aus der Gruppe der Aminoglycoside - 1949 erstmals isoliert aus *Streptomyces friadiae* - stellt als handelsübliches Neomycin-Sulfat eine Mischung der beiden isomeren Tetrasaccharide Neomycin B (= Framycetin; 90 %) und Neomycin C (10 %) dar.

Die vorwiegend bakterizide Wirkung auf grampositive und besonders auf gramnegative Keime beruht auf der Störung der bakteriellen Proteinsynthese während der Proliferationsphase durch Anlagerung an die ribosomale 30-S-Untereinheit mit dem Effekt einer Fehlablesung des genetischen Codes und der Bildung sogenannter "Non-sense-Proteine" (OTTEN et al., 1975).

Aufgrund seiner toxischen Nebenwirkungen bei systemischer Anwendung beschränkt sich der Einsatz von Neomycin auch in der Veterinärmedizin vorwiegend auf den äußerlichen und oralen Gebrauch, wobei die enterale Resorption sehr gering ist.

Nach intramuskulärer oder subkutaner Gabe wird Neomycin schnell resorbiert, erreicht nach 30 Minuten maximale Blutspiegel (BLACK et al., 1983; Abb. 3) und wird bei einer Halbwertszeit von ca. 2,5 Stunden (BURROWS, 1980 a) zum größten Teil unverändert über die Nieren eliminiert, wo es allerdings noch über längere Zeit (bis zu 90 Tagen) tubulär reteniert werden kann (KNIFTON, 1982). Die Serumproteinbindung wird beim Rind mit ca. 50 % angegeben (ZIV u. SULMAN, 1972). Die Verteilung des wenig lipophilen Antibiotikums im Gewebe erfolgt - mit Ausnahme der Nieren - gleichmäßig im extrazellulären Raum; für Lunge und Bronchialsekret werden dafür 25-30 % des Serumspiegels genannt (BURROWS, 1980 a).

Die intratracheale Verabreichung von Neomycin führt nach HJERPE (1979) zu signifikant niedrigeren Serumspiegeln im Vergleich zur intramuskulären oder subcutanen Gabe der gleichen Menge; dafür werden bei dieser Applikationsart mit den Aminoglycosid-Antibiotika außerordentlich hohe Lungengewebsspiegel über mehrere Stunden erzielt (ZIV, 1982).

Neomycin ist in hohem Maße nephro- und ototoxisch, was seine therapeutische Anwendbarkeit auch beim Rind über längere Zeit und in höheren Dosen stark limitiert. CROWELL et al. (1981) konnten belegen, daß bereits eine Dosis von 2,25 mg/kg KG, 2 mal täglich über einen Zeitraum von 13 Tagen intramuskulär verabreicht, genügt, um an Kälbern nachweisbare Nieren- und Gehörschäden auszulösen; daneben wurden 11 Tage nach Absetzen des Antibiotikums in allen Fällen Rückstände in den Nieren nachgewiesen. Ferner wird auch, wie bei den meisten Aminoglycosiden, über neuromuskulär-paralytische und kardiovaskulär-depressive Nebenwirkungen des Neomycin berichtet (HEGNER, 1979).

Als Dosierung zur parenteralen Applikation (subkutan oder intramuskulär) empfiehlt BURROWS (1980 a) 10 mg/kg (2x tgl.); auch BLACK et al. (1983) konnten bei einer einmaligen Dosierung von 12 mg/kg KG beim Kalb keine Schädigung feststellen. HJERPE (1983) dagegen fordert für die Behandlung der Enzootischen Bronchopneumonie zur Erzielung eines ausreichenden Wirkspiegels gegen Pasteurellen eine Dosis von 88 mg/kg (3x tägl.) mit Beschränkung

der Dauer der Behandlung auf höchstens 4 Tage, fügt aber an anderer Stelle einschränkend hinzu, daß mögliche toxische Nebenwirkungen bei der Festsetzung dieser Dosis nicht mit berücksichtigt wurden, diese daher nicht auszuschließen seien (HJERPE u. ROUTEN, 1976).

Kanamycin

Als weiterer Vertreter der Reihe der Aminoglycosid-Antibiotika wurde Kanamycin 1957 aus *Streptomyces kanamyceticus* isoliert. Handelsübliches Kanamycin-Sulfat verfügt über ein ähnliches Wirkungsspektrum wie Neomycin, mit Schwerpunkt im gramnegativen Bereich (v.a. Enterobacteriaceae u. Mycobakterien) und gleichem Mechanismus bei der Störung der bakteriellen Proteinsynthese. Es besteht eine komplette Kreuzresistenz mit Neomycin, eine partielle mit Streptomycin und Gentamycin (FORTH, 1980).

Da die toxischen Wirkungen weniger ausgeprägt sind als beim Neomycin, wird Kanamycin auch in der Veterinärmedizin häufig systemisch eingesetzt; daneben kann es bei verschiedenen Indikationen topisch und oral (nur geringe Darmresorption) verabreicht werden.

Der intramuskulären oder subkutanen Injektion in einer durchschnittlich empfohlenen Dosierung von 10 mg/kg (3x tägl.) folgt eine rasche Resorption mit Serumhöchstwerten von 30 mg/l 30 Minuten p.a.; die Halbwertszeit beträgt 2 Stunden (BURROWS, 1980 a). HJERPE u. ROUTEN (1976) dagegen empfehlen zur wirkungsvollen Anwendung beim Kalb gegen Pasteurellen eine täglich dreimalige Verabreichung von 55 mg/kg, schließen hier aber wiederum toxische Nebenwirkungen nicht aus (Abb. 4).

Kanamycin wird nicht an Serumprotein gebunden (ZIV u. SULMAN, 1972); die Verteilung im Körpergewebe erfolgt vornehmlich im extrazellulären Raum, und es werden ähnliche Gewebsspiegel wie bei Neomycin erreicht (BURROWS, 1980 a). Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend renal, wobei Rückstände in den Nieren über längere Zeit nachzuweisen sind (BEVILL u. HUBER, 1977).

Auch Kanamycin hat nephro- und ototoxische Nebenwirkungen, die vor allen bei längerer Medikation mit hohen Dosen auftreten. Nach intraperitonealer oder rascher intravenöser Verabreichung des Antibiotikums kann mitunter eine neuromuskuläre Paralyse der Skelettmuskulatur mit Atemstillstand auftreten (HJERPE, 1983). Daneben wird auch von kardiovaskulär-depressiven Wirkungen berichtet (HEGNER, 1979). Von TANWAR (1985) wird sogar ein Fall beschrieben, bei dem eine Kuh nach intramuskulärer Injektion von nur 4 mg/kg Kanamycin-Sulfat unter Anzeichen einer kardialen und respiratorischen Depression bis zur Apnoe innerhalb weniger Minuten zu Tode kam.

Spectinomycin

Spectinomycin wurde 1961 aus *Streptomyces spectabilis* isoliert und gilt aufgrund seiner ähnlichen chemischen Struktur als weitläufiger Verwandter der Aminoglycoside. Wie bei diesen, beruht seine antibakterielle Wirkung auf der Anlagerung an die ribosomale 30-S-Untereinheit mit Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese, allerdings ohne eine Fehltranslation zu verursachen. Spectinomycin wirkt in den gebräuchlichen Konzentrationen bakteriostatisch auf verschiedene grampositive und (mit größerer Intensität) gramnegative Keime sowie Mycoplasmen. Es besteht eine große Variationsbreite der einzelnen Hemmwerte; die Ausbildung von Resistenzen gegenüber Spectinomycin vollzieht sich oft rasch (OTTEN et al., 1975; JENKINS, 1985).

Handelsübliches Spectinomycin liegt als Dichloridpentahydrat vor, das zur oralen und parenteralen Anwendung, auch beim Kalb, angeboten wird. Eine Resorption aus dem Darm findet nicht statt.

Nach intramuskulärer oder subkutaner Injektion der allgemein empfohlenen Dosis von 20-30 mg/kg KG (3x tägl.) erfolgt eine rasche Resorption mit Serum-Maximalwerten von 50-80 mg/l ca. 1 Stunde p.a. (Abb. 5). Bei einer Halbwertszeit von etwa 1 Stunde wird Spectinomycin ebenso rasch und größtenteils unverändert über die Nieren ausgeschieden (ZIV u. SULMAN, 1973).

Bei einer nur geringen Proteinbindung im Rinderserum (von 6 %; ZIV u. SULMAN, 1972) erfolgt, wie bei den Aminoglycosiden, eine gleichmäßige und begrenzte Gewebeverteilung, vornehmlich im extrazellulären Raum. Dabei können ca. 25-30 % der entsprechenden Serumkonzentration in Lungen und Bronchialschleim nachgewiesen werden (BURROWS, 1980 a; PILLOUD, 1983).

Nephro- oder ototoxische Wirkungen werden bei Spectinomycin nicht gesehen. Die Dosierung des Antibiotikums kann aufgrund der daraus sich im Vergleich zu den Aminoglycosiden ergebenden größeren therapeutischen Breite ohne größeres Risiko entsprechend erhöht werden, wenn zur Hemmung mäßig empfindlicher Keime etwas höhere Wirkstoffkonzentrationen im Organismus erforderlich sind. Als seltene Nebenwirkung kann jedoch durch neuromuskuläre Blockade eine respiratorische Paralyse auftreten (BURROWS, 1980 b).

Tylosin

Tylosin ist ein nur in der Veterinärmedizin eingesetztes Antibiotikum aus der Gruppe der Macrolide. Es besitzt eine bakterio- statische Wirkung auf viele grampositive, einige gramnegative Keime und Mycoplasmen, und zwar durch Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese auf ribosomaler Ebene nach irreversibler Anlage- rung an die 50-S-Untereinheit. Als schwache organische Base ist Tylosin wasserunlöslich, kann aber wasserlösliche Salze bilden. Sein Wirkungsoptimum liegt bei pH 8; ab pH 4 erfolgt Inaktivie- rung. Nach oraler Gabe wird Tylosin als Salz (Tartrat oder Phos- phat) gut resorbiert. Gegenüber Erythromycin besteht eine Kreuz- resistenz (BEVILL u. HUBER, 1977; JENKINS, 1985).

Tylosin wird handelsüblich zur intramuskulären Injektion beim Rind als salzfreie Base oder als Tylosin-Tartrat angeboten. Die empfohlene Dosierung beträgt 5-10 mg/kg (1x tägl.). Nach Angaben im Schrifttum sollte jedoch eine höhere Dosierung angestrebt wer- den, um die für Tylosin oftmals sehr hohen Hemmkonzentrationen, besonders für Pasteurellen, annähernd erreichen zu können. So empfehlen ZIV u. SULMAN (1973) eine Dosierung von 20 mg/kg, HJER- PE (1983) sogar von 44 mg/kg. Zur oralen Verabreichung wird, vor

allein für prophylaktische Zwecke, Tylosin in Form von Phosphat oder Tartrat angeboten. Die erwünschte Wirkung im Rahmen der Bekämpfung respiratorischer Erkrankungen bei Kälbern richtet sich dabei vor allem auf Infektionen mit Mycoplasmen (HOJBJERG, 1983).

Bei intramuskulärer Applikation werden nach etwa 2 Stunden maximale Serumspiegel beim Rind erreicht. Die Resorption ist bei subkutaner Injektion deutlich verzögert, und es werden geringere Konzentrationen im Serum erzielt, weshalb nach HJERPE u. ROUTEN (1976) die erstgenannte Applikationsart vorzuziehen ist (Abb. 6). Nach intratrachealer Verabreichung von Tylosin fand HJERPE (1979) im Vergleich zur intramuskulären und subkutanen Injektion der gleichen Dosis über einen Zeitraum von 1,5 Stunden p.a. höhere Serumkonzentrationen vor, die sich dann jedoch rasch verringerten.

Die Serumhalbwertszeit von Tylosin beträgt ca. 1,5 Stunden (BURROWS, 1980 a), die Proteinbindung etwa 40 % (ZIV, 1973). Aufgrund seiner hohen Lipidlöslichkeit diffundiert Tylosin rasch ins Gewebe und erreicht vor allem in Lunge, Leber, Niere, Milz und Euter hohe Konzentrationen, die die Serumwerte um ein mehrfaches übertreffen können (NOUWS u. ZIV, 1977). Sie stellen damit ein Antibiotikum-Reservoir dar, das über längere Zeit die Aufrechterhaltung eines gleichbleibenden, wenn auch relativ niedrigen Serumspiegels gewährleistet (BURROWS, 1980 c).

So erreicht die Tylosinkonzentration in der Kälberlunge nach BURROWS (1980 a) das 5-fache, nach VAN DUYN u. FOLKERTS (1979) sogar das 16-fache der korrespondierenden Serumwerte. Nach intratrachealer Verabreichung von Tylosin-Base erzielte ZIV (1982) außerordentlich hohe Gewebsspiegel über einen Zeitraum von 8 Stunden p.a. in der Lunge.

Die Ausscheidung von Tylosin erfolgt (in unveränderter Form) vorwiegend biliär, daneben zu einem kleineren Teil auch renal; es werden dabei hohe Galle- und Urinspiegel erreicht (NOUWS u. ZIV, 1977). Die Toxizität von Tylosin ist gering. Allerdings können Schmerz und zum Teil erhebliche entzündliche Gewebereaktionen auftreten (BURROWS, 1980 a).

Spiramycin

Als weiteres Macrolid-Antibiotikum wurde Spiramycin 1952 aus *Streptomyces ambofaciens* isoliert. Sein Wirkungsspektrum beschränkt sich vorwiegend auf grampositive Keime und Mycoplasmen. Die bakterio statische Wirkung beruht wie beim Tylosin auf der ribosomalen Hemmung der Proteinsynthese bei proliferierenden Keimen und hat ihr Wirkungsoptimum bei pH 8; schon im neutralen Bereich sind deutlich höhere Konzentrationen erforderlich. Nach oraler Gabe wird Spiramycin sehr unregelmäßig resorbiert (OTTEN et al., 1975).

Zur Anwendung beim Rind wird Spiramycin als Pulver zur oralen Verabreichung und in wäßriger Lösung zur intramuskulären und subkutanen Injektion angeboten, bei einer für das Kalb empfohlenen Dosierung von 25 mg/kg KG (1x tägl). Nach intramuskulärer Applikation von 20 mg/kg erzielte ZIV (1974) beim Rind über 6-8 Stunden Serumkonzentrationen von mehr als 2 mg/l. SCHIFFERLI et al. (1981 a) erhöhten die Dosis auf 50 mg/kg; sie erreichten 2 Stunden p.a. Maximalwerte von 6,5 mg/l; bis zu 12 Stunden p.a. wurden Werte über 2 mg/l gemessen (Abb. 7). Diese Serumwerte übertreffen die oral mit doppelter Dosis erzielbaren Werte noch um ein dreifaches.

Spiramycin ist zu 38 % an Serumprotein gebunden (ZIV u. SULMAN, 1972); die Halbwertszeit liegt bei 3-4 Stunden (OTTEN et al., 1975). Ähnlich wie Tylosin verteilt sich Spiramycin rasch im Körper und erreicht vor allem in Lunge, Leber, Milz und Niere sehr hohe Gewebekonzentrationen, die nach SCHIFFERLI et al. (1983 b) beim Rind das 25- bis 60-fache des korrespondierenden Serumspiegels erreichen können. Es wird jedoch vermutet, daß auch dort ein größerer Anteil des Antibiotikums an Gewebeproteine gebunden wird und damit in inaktiver Form vorliegt (DORR et al., 1980). Daneben wird Spiramycin in Bronchialschleim und Speichel um das 3- bis 5-fache der Serumkonzentration angereichert (OTTEN et al., 1975; SCHIFFERLI et al., 1983 b).

Ausgeschieden wird Spiramycin in hohen Konzentrationen primär über die Galle, zu einem kleineren Teil auch über die Nieren.

Lincomycin

Im Jahre 1962 erstmals aus Kulturfiltraten von *Streptomyces lincolnensis* dargestellt, bildet Lincomycin mit seinem halbsynthetischen Derivat Clindamycin eine eigenständige Gruppe unter den Antibiotika. Sein begrenztes Wirkungsspektrum umfaßt grampositive Keime und einige Mycoplasmen. Die bakteriostatische Wirksamkeit beruht auf der Störung der bakteriellen Proteinsynthese durch Hemmung der Translation t-RNS-gebundener Aminosäuren an der 50-S-Untereinheit der Ribosomen und ist damit der Wirkung der Macrolide sehr ähnlich, mit denen Lincomycin auch eine partielle Kreuzresistenz verbindet (OTTEN et al., 1975).

Lincomycin ist als organische Base oder Hydrochlorid gut wasserlöslich, sehr stabil und hat sein Wirkungsoptimum bei einem pH-Wert von 8; unter pH 7 sind höhere Hemmkonzentrationen erforderlich. Die enterale Resorption ist mit 20-30 % mäßig und reduziert sich noch mehr bei gefülltem Intestinum (PILLOUD, 1983).

Zum veterinärmedizinischen Gebrauch wird Lincomycin-Hydrochlorid angeboten als Tablette zur oralen Verabreichung (empf. Dos.: 20 mg/kg, 2x tägl.) oder in wäßriger Lösung zur intramuskulären oder intravenösen Injektion (empf. Dos.: 10 mg/kg, 2x tägl.).

Nach intramuskulärer Applikation wird Lincomycin schnell resorbiert und erreicht bei einer Dosierung von 10 mg/kg nach 1 Stunde einen maximalen Serumspiegel von 8 mg/l, der bei einer Halbwertszeit beim Jungrind von ca. 2,5 Stunden (BURROWS et al., 1983) auch rasch wieder abfällt auf 0,5 mg/l 12 Stunden p.a. (Abb. 8). An Serumprotein ist Lincomycin beim Rind zu etwa 40 % gebunden (PILLOUD, 1983).

Dank seiner lipophilen Eigenschaften diffundiert Lincomycin gut und gleichmäßig ins Gewebe; in der Lunge werden im Vergleich zum Serum die 1,5-fachen Konzentrationen erreicht (BURROWS, 1980 a).

Die Elimination erfolgt rasch und zu einem Anteil von ca. 60 % über hepatische Metabolisierung; der Rest wird unverändert via Galle und Harn ausgeschieden (BURROWS, 1980 c).

Die Toxizität von Lincomycin ist gering. Nach oraler Gabe werden bisweilen Durchfälle beobachtet. RICE et al. (1983) berichten auch über das bestandsmäßige Auftreten von Ketose in einer Milchkuh-Herde nach Verfütterung von Kraftfutter, das niedrige Dosen (9 ppm) von Lincomycin enthielt.

Bei intramuskulärer Injektion werden häufig, wie auch bei den Macroliden, Schmerzreaktionen und Gewebsirritationen festgestellt (BEVILL u. HUBER, 1977).

Lincomycin wird, oft in Kombination mit Spectinomycin (1:2), vor allem zur Therapie und Prophylaxe von Mycoplasma-Infektionen bei Schwein und Geflügel eingesetzt. Auch bei respiratorischen Erkrankungen des Kalbes erzielten MADSEN (1982) und HOJBJERG (1984) gute Ergebnisse.

Allgemein gilt Lincomycin bei Vorliegen einer Penicillin-Resistenz oder -Allergie als gutes Ersatzpräparat für Penicillin gegen grampositive Erreger (BURROWS, 1980 c).

Oxytetracyclin

Oxytetracyclin (OTC) wurde 1959 erstmals aus *Streptomyces rimosus* isoliert und gilt als Breitspektrum-Antibiotikum mit bakteriostatischer Wirkung gegenüber den meisten grampositiven und vielen gramnegativen Keimen, daneben auch Mycoplasmen, Rickettsien und Actinomyceten. Pasteurellen und Korynebakterien werden zu den primär mäßig sensiblen Keimen gezählt (BEVILL u. HUBER, 1977).

Die antibakterielle Wirksamkeit - mit Optimum bei pH 5,5 bis 6,5 - beruht auf der Blockade der bakteriellen Proteinsynthese durch Verhinderung der Verknüpfung der Aminosäuren an den Ribosomen und setzt in der Regel proliferierende Keime voraus. (OTTEN et al., 1975). Resistenzen beruhen auf einer mutationsbedingten oder R-Faktor-übertragenen verminderten Permeabilität der Bakterienzellwand für das Antibiotikum; sie entwickeln sich schrittweise

und persistieren über längere Zeit als dies bei vielen anderen Antibiotika der Fall ist (JENKINS, 1985).

OTC wird in der Veterinärmedizin als wasserlösliches Hydrochlorid oder Dihydrat verwendet, wobei letzteres als Langzeitpräparat zur parenteralen Applikation angeboten wird. Aufgrund seiner Tendenz zur Bildung nicht resorbierbarer und antibakteriell unwirksamer Chelate mit polyvalenten Kationen (Ca^{++} , Mg^{++} , Fe^{+++}) muß bei oraler Verabreichung von OTC mit unterschiedlichen Resorptionsverlusten bis zu 70% gerechnet werden, insbesondere bei der gleichzeitigen Aufnahme von Muttermilch oder Austauschmilch. PALMER et al. (1983) ermittelten bei der Verabreichung von OTC in Elektrolyt-Tränke beim Kalb eine 2,3-fach höhere Resorptionsrate im Vergleich zur Gabe in Milchaustauscher; die dabei erzielten Serumspiegel erreichen jedoch kaum therapeutisch wirksame Konzentrationen (KNIFTON, 1982). Noch geringer ist die gastro-enterale Resorption beim ruminierenden Rind; die hier erforderlichen höheren Dosen können zusätzlich zu einer Beeinträchtigung der Pansenflora führen (HJERPE u. ROUTEN, 1976).

Gebräuchlich ist dagegen beim Rind die intramuskuläre, subkutane, intravenöse und intratracheale Applikation bei einer Dosierung von ca. 10 mg/kg KG des OTC-Hydrochlorids. Bis zur 4. Stunde p.a. liegen die Serumkonzentrationen nach intravenöser Injektion deutlich über den mit intramuskulärer Applikation erzielten Werten von maximal 4 mg/l; diese wiederum übertreffen die subkutan erreichbaren Konzentrationen von maximal 2,5 mg/l bis zur 8. Stunde p.a., um dann bis zur 24. Stunde p.a. gemeinsam auf Werte um 1 mg/l abzusinken (Abb. 9). Allerdings ist nach subkutaner Injektion die Häufigkeit der Abszeßbildung und die Gewebsschädigung geringer als nach intramuskulärer Verabreichung; sie sollte daher, so HJERPE u. ROUTEN (1976), vorgezogen werden.

Die nach intratrachealer Verabreichung der gleichen Menge erzielbaren Serumspiegel übertreffen eine Stunde p.a. knapp die Werte nach intramuskulärer Injektion, fallen dann jedoch rasch ab. Die intratracheale Applikation soll jedoch eine Möglichkeit darstellen, die Wirkstoffkonzentrationen in erkrankten Lungenabschnitten mit reduzierter Blutzirkulation zu erhöhen (HJERPE, 1979).

ZIV (1982) wies in Lungengewebehomogenaten gesunder Kälber nach intratrachealer Applikation von 10 mg OTC pro kg KG sogar Gewebskonzentrationen bis zu 140 mg/kg nach. Sie übertrafen 12 Stunden p.a. den durch intramuskuläre Verabreichung der gleichen Dosis erreichbaren Lungengewebspiegel noch um das 20-fache.

Bei erkrankten Tieren werden nach CLARK et al. (1974) bei gleicher Dosierung in der Regel etwas höhere OTC-Serumkonzentrationen erreicht als bei gesunden; sie können noch weiter erhöht werden durch Beschränkung der applizierten Menge auf 10 ml pro Injektionsstelle mit dem Effekt einer besseren Bioverfügbarkeit.

OTC-Hydrochlorid wird beim Rind zu etwa 20 % (ZIV u. SULMAN, 1972) an Serumweiß gebunden; die Halbwertszeit beträgt ca. 9 Stunden (PILLOUD, 1973). Die Gewebeverteilung erfolgt rasch und in großem Umfang, besonders in die parenchymatösen Organe und ins Knochengewebe, wo 2- bis 10-fach höhere Konzentrationen angetroffen werden als im Serum. In den Lungen kranker Kälber treten dazu noch um ca. 35 % höhere Gewebskonzentrationen auf als in denen gesunder Tiere mit rund 200 % der entsprechenden Serumkonzentration; daneben konnte auch eine um ca. 25 % verlängerte Serumhalbwertszeit für OTC bei kranken Tieren ermittelt werden (AMES et al., 1983).

Nach einmaliger intramuskulärer Verabreichung von 20 mg/kg KG einer Langzeitformulierung mit OTC-Dihydrat werden Serumhöchstwerte von ca. 4 mg/l von der 1. bis zur 12. Stunde p.a. erreicht, die dann bei einer Halbwertszeit von etwa 26 Stunden bis zur 72. Stunde p.a. langsam abfallen (Abb. 10). Die Konzentrationen im Lungengewebe bleiben jedoch etwas hinter den korrespondierenden Serumwerten zurück (TOUTAIN u. RAYNAUD, 1983).

Bei Jungrindern mit experimentell erzeugter Pasteurellen-Pneumonie konnten BREEZE et al. (1980) den gleichen therapeutischen Erfolg mit der einmaligen Applikation eines OTC-Langzeit-Präparates erzielen wie mit drei täglich verabreichten Einzeldosen des OTC-Hydrochlorids.

Im Hinblick auf vorteilhafte Resorptionskinetik, Bioverfügbarkeit, Rückstandsverhalten und praktische Durchführbarkeit empfiehlt MÖLLE (1983) für die Verabreichung von OTC, insbesondere der Langzeitpräparation, beim Rind die intramuskuläre Injektion in die Ankonaeenmuskulatur, daneben auch die subkutane Injektion seitlich am Hals.

Die Ausscheidung von OTC in größtenteils unveränderter Form erfolgt in erster Linie über die Nieren, daneben auch mit der Galle und über die Darmsekretion.

Die Toxizität von OTC ist grundsätzlich gering (HEGNER, 1979). Allerdings berichten LAIRMORE et al. (1984) über nephrotoxische Erscheinungen bei Jungrindern nach vorausgegangener exzessiver OTC-Behandlung. Daneben wird auch über kardiovaskulär-depressive Nebenwirkungen bei intravenöser Applikation berichtet.

Eine weitere, häufig zu beobachtende unerwünschte Begleiterscheinung stellt die schlechte lokale Gewebeverträglichkeit des Antibiotikums dar, besonders nach intramuskulärer Injektion (WETZEL, 1985).

ERGEBNISSE BISHERIGER UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE SENSIBILITÄT VON
PASTEURELLA HAEMOLYTICA, PASTEURELLA MULTOCIDA UND CORYNE-
BACTERIUM PYOGENES BOVINER HERKUNFT GEGENÜBER DEN GEPROFTEN
ANTIBAKTERIELLEN WIRKSTOFFEN DURCH BESTIMMUNG DER MINIMALEN
HEMMKONZENTRATIONEN UND MIT HILFE DES AGAR-DIFFUSIONSTESTES
IN VITRO

Amoxicillin

Da Amoxicillin erst seit wenigen Jahren in die Therapie respiratorischer Erkrankungen des Rindes eingeführt ist, liegen diesbezüglich nur wenige Ergebnisse von Sensibilitätsprüfungen vor.

In einem Beitrag auf dem internationalen Veterinärsymposium über Amoxicillin werden von YEOMAN (1977) Hemmkonzentrationen für verschiedene Erreger aufgeführt. Für einen Stamm von *P. multocida* nennt er 0,5 mg/l, für 3 Stämme von *P. haemolytica* 0,08 bis 0,32 mg/l, für *C. pyogenes* 0,01 mg/l als minimale Hemmkonzentration (MHK).

In einer aus dem College of Veterinary Medicine der Oklahoma State University/USA veröffentlichten Arbeit benennt BURROWS (1980 a) minimale Hemmkonzentrationen einer Vielzahl von Keimen boviner Herkunft gegenüber einer größeren Anzahl von antibiotisch wirksamen Substanzen. Nach seinen Angaben wurden alle gegenüber Amoxicillin geprüften Pasteurellen bei einer Konzentration von 0,25 mg/l gehemmt.

WRAY u. MORRISON fanden 1983 in Großbritannien einen Stamm von *P. haemolytica* (Typ A1), der sich nach Prüfung im Agar-Diffusionstest ("Blättchentest") als außergewöhnlich resistent gegenüber vielen antibiotischen Wirkstoffen, so auch gegenüber Amoxicillin erwies. Es wurde darüber hinaus festgestellt, daß dieser Stamm Beta-Lactamase-Bildner war.

JENKINS (1985) skizziert in einer 2-teiligen Arbeit aus Texas/USA klinisch bedeutsame pharmakologische Eigenschaften der zur Behandlung von Bronchopneumonien des Rindes gebräuchlichen

antibakteriell wirksamen Medikamente und gibt dabei auch die Resistenzquoten der wichtigsten bakteriellen Erreger an. Danach erweisen sich im Blättchentest 10-20 % der Stämme von *Pasteurella* spp. und 0-10 % der Stämme von *C.pyogenes* als resistent gegenüber Amoxicillin.

Oxacillin

Zur Wirksamkeitsprüfung von Oxacillin gegenüber den genannten Erregern liegt nur eine Untersuchung aus Rumänien vor: UNGUREANU et al.(1981) fanden im Agar-Diffusionstest ("diffusimetric method") 82 von 85 Stämmen (= 96,4 %) von *P.multocida* und 32 von 33 Stämmen von *P.haemolytica* (= 97 %) resistent gegenüber Oxacillin.

Neomycin

Im Rahmen ihrer Arbeit über Grundsätze der antibiotischen Behandlung von Pneumonien beim Rind isolierten HJERPE u. ROUTEN (1976) in Kalifornien/USA eine Vielzahl von Stämmen der genannten Erreger aus pneumonisch veränderten Rinderlungen und bestimmten die MHK für verschiedene Antibiotika und Chemotherapeutika. Für die Wachstumshemmung von 96 % der 111 geprüften Stämme von *Pasteurella* spp. wurden Neomycin-Konzentrationen von mindestens 32 mg/l ermittelt; die 27 geprüften Vertreter von *C.pyogenes* wurden erst bei 128 mg/l vollständig am Wachstum gehindert.

RHOADES (1979) prüfte in Illinois/USA zwischen 1972 und 1977 die Resistenzentwicklung einer Anzahl tierpathogener Erreger gegenüber 16 verschiedenen antibiotisch wirksamen Substanzen anhand des "Blättchentests". Sowohl *Pasteurella* spp. (761 Stämme) als auch *C.pyogenes* (280 Stämme) erwiesen sich zu etwa einem Drittel als resistent gegenüber Neomycin.

BURROWS (1980 a) gibt eine MHK von 30 mg/l an, bei der alle Stämme von *Pasteurella* spp. ihr Wachstum einstellen; für *C.pyogenes* ist zur vollständigen Hemmung eine Konzentration von 100 mg/l vonnöten.

Im Rahmen einer Arbeit über die klinische Bedeutung von Wahrscheinlichkeitsberechnungen zur Erhöhung der Erfolgsquote bei der Auswahl eines zweiten Antibiotikums nach festgestellter Unwirksamkeit der zuerst eingesetzten Substanz geben DAVIDSON u. BABISH (1982) einen Resistenzanteil von etwa zwei Dritteln der im "Blättchentest" geprüften 474 *Pasteurella*-Stämme an.

In einer vierjährigen Studie über die Sensibilität von *Pasteurellen*, die aus den Lungen von an Bronchopneumonie verstorbenen Rindern aus Missouri und Iowa/USA isoliert wurden, untersuchten FALES et al. (1982) im "Blättchentest" die Wirksamkeit von 15 verschiedenen Antibiotika und Chemotherapeutika. 24 % von 101 Stämmen von *P. haemolytica* und 36 % von 140 Stämmen von *P. multocida* erwiesen sich gegenüber Neomycin als resistent.

In Dänemark prüfte HOJBJERG (1983) die Sensibilität von 17 Stämmen von *Pasteurella* spp. im "Blättchentest". Sie erwiesen sich alle als empfindlich für Neomycin.

Im Rahmen einer Dissertation ermittelte ENDRES (1983) die Empfindlichkeit von 49 *Pasteurella*- und 10 *C. pyogenes*-Isolaten aus an Enzootischer Bronchopneumonie erkrankten Jungrindern aus Südbayern im "Blättchentest". Sie fand bei einem Drittel der *Pasteurellen* und bei einem Stamm von *C. pyogenes* eine Neomycin-Resistenz.

Nach Angaben von JENKINS (1985) sind 20-40 % der *Pasteurellen* und 40-70 % der Stämme von *C. pyogenes* resistent gegenüber Neomycin.

Kanamycin

Mit einer MHK von 32 mg/l werden, so die Ergebnisse von HJERPE u. ROUTEN (1976)/Kalifornien, USA, sämtliche geprüften 104 *Pasteurella*-Stämme erfaßt. Mit der nächsthöheren Stufe, 64 mg/l, wachsen auch 25 der 26 geprüften Stämme von *C. pyogenes* nicht mehr.

Eine im Vergleich zum Neomycin geringere Resistenzquote von 17 % bei *Pasteurella* spp. und 11 % bei *C.pyogenes* ermittelte RHOADES (1979) für Kanamycin. Von höheren Resistenzquoten berichtet dagegen UNGUREANU (1981): 60 % seiner Pasteurellen waren Kanamycin-resistent; bei DAVIDSON u. BABISH (1982) waren es knapp die Hälfte der untersuchten Stämme.

Die MHK-Bestimmung durch BURROWS (1980 a) ergab eine Mindestkonzentration von 30 mg/l zur vollständigen Hemmung der geprüften Pasteurellen; bei *C.pyogenes* war die doppelte Konzentration von 60 mg/l erforderlich.

In einem Vergleich der Ergebnisse von MHK-Bestimmung und "Blättchentest" versuchten COX et al.(1981), für verschiedene gramnegative Bakterien eine Aussage über die Genauigkeit der Übereinstimmung der beiden Methoden bei einzelnen Antibiotika und Chemotherapeutika zu machen. Für Kanamycin stimmten die Ergebnissen der beiden Tests bei 20 % der geprüften *Pasteurella*-Stämme, unter denen keine vollständigen Resistenzen gegenüber diesem Antibiotikum auftraten, nicht ganz überein. Die MHK für 90 % der Stämme betrug 8 mg/l.

ENDRES (1983) fand unter den von ihr im "Blättchentest" geprüften Pasteurellen 24,5 % resistente Stämme; bei *C.pyogenes* waren alle 10 Stämme sensibel gegenüber Kanamycin.

Spectinomycin

Zur in-vitro-Hemmung von Pasteurellen sind nach BURROWS (1980 a) Spectinomycin-Konzentrationen zwischen 10 und 40 mg/l erforderlich; für *C.pyogenes* dagegen mindestens 100 mg/l. Die "Blättchentests" von FALES et al.(1982) ergaben sowohl für *P.haemolytica* (15 Stämme) als auch für *P.multocida* (12 Stämme) eine Resistenzquote von ca. 50 %; alle 24 nicht eindeutig identifizierbaren *Pasteurella*-Stämme waren dagegen sensibel. Etwas günstigere Werte legte JENKINS (1985) vor: nur 20-30 % der Pasteurellen und 30-40 % der Stämme von *C.pyogenes* wurden als resistent angegeben.

Tylosin

HJERPE u. ROUTEN (1976) bestimmten die MHK von 74 Stämmen von *Pasteurella* spp.. Sie wurden in der Mehrzahl erst bei einer Tylosin-Konzentration von 128 mg/l am Wachstum gehindert. Für 15 % der Stämme lag die MHK noch höher. Die Autoren schlossen aus dem Vergleich dieser Werte mit den erzielbaren Serumspiegeln, daß *Pasteurellen* "immer resistent" sind gegenüber Tylosin. Mit MHK-Werten bis 1 mg/l erwiesen sich etwa 40 % der 27 geprüften Stämme von *C.pyogenes* als Tylosin-sensibel, die restlichen 60 % wurden erst ab Wirkstoffkonzentrationen von mindestens 16 mg/l erfaßt. HJERPE (1983) bezeichnet *C.pyogenes* als "gewöhnlich resistent" gegenüber Tylosin.

Nach BURROWS (1980 a) werden dagegen alle Stämme von *Pasteurella* spp. durch 30-100 mg/l Tylosin gehemmt; bei *C.pyogenes* genügen dazu 0,1 bis 50 mg/l.

Etwas bessere Ergebnisse ermittelten AMSTUTZ u. MORTER (1982) mit einer MHK von 25 mg/l für 7 Stämme von *P.haemolytica*; sie bezeichneten dennoch das Antibiotikum angesichts von in vivo realisierbaren Serumkonzentrationen von weniger als 1 mg/l als "total ineffektiv".

Zu ganz anderen Ergebnissen kam HOJBJERG (1983). Er prüfte 17 *Pasteurella*-Stämme aus Kälbern mit Enzootischer Bronchopneumonie im "Blättchentest": 11 Stämme (= 65 %) wurden als "voll sensibel" bewertet, die restlichen 6 Stämme als "mäßig sensibel" gegenüber Tylosin.

Spiramycin

Hinsichtlich der Sensibilität von Spiramycin gegenüber *Pasteurellen* und *C.pyogenes* boviner Herkunft liegen keine Angaben aus dem Schrifttum vor. Es wird darauf hingewiesen, daß aufgrund seines begrenzten Spektrums nur bei grampositiven Keimen eine hemmende Wirkung zu erwarten ist, z.B. mit einer MHK von 2 mg/l bei *Corynebacterium diphtheriae* (OTTEN et al., 1975).

Lincomycin

Von den 761 von RHOADES (1979) isolierten Pasteurella-Stämmen erwiesen sich im "Blättchentest" 98 % der Stämme von *P.haemolytica* und 95 % der Stämme von *P.multocida* als resistent gegenüber Clindamycin und Lincomycin. Bei 280 Isolaten von *C.pyogenes* lag die Resistenzquote nur bei 18 %.

Im Gegensatz dazu erwiesen sich nach FALES et al.(1982) im "Blättchentest" die Hälfte der 101 Stämme von *P.haemolytica* und drei Viertel der Stämme von *P.multocida* resistent gegenüber Lincomycin. Von den 110 nicht klassifizierbaren Pasteurella-Stämmen jedoch waren 99 % resistent.

Die MHK-Werte von BURROWS (1980 a) weisen aus, daß das Wachstum einer Mehrzahl aller Pasteurellen bei einer Lincomycin-Konzentration von 20 mg/l gehemmt wird.

Oxytetracyclin

HJERPE u. ROUTEN (1976) bestimmten die MHK für 191 Pasteurella-Stämme. Etwa 40 % davon wurden durch Konzentrationen bis zu 4 mg OTC/l am Wachstum gehindert. Bei weiteren 30 % wurden dazu Konzentrationen bis 128 mg/l benötigt, bei den restlichen 30 % noch höhere. Zur Wachstumshemmung von zwei Dritteln der Stämme von *C.pyogenes* wurden mehr als 16 mg OTC/l benötigt; nur etwa 20 % wurden als "sensibel" eingestuft.

Breit gestreut liegen auch die von BURROWS (1980 a) für OTC veröffentlichten MHK-Angaben: zwischen Werten von 1 und 50 mg/l werden Pasteurellen am Wachstum gehindert; für *C.pyogenes* werden die doppelten Werte angegeben.

An der Universität von Michigan/USA wurde von CHANG u. CARTER (1976) die Sensibilität einer Vielzahl von Pasteurellen u.a. auch gegenüber OTC geprüft. Im "Blättchentest" erwiesen sich von 47 Stämmen von *P.multocida* etwa ein Viertel, von 75 Stämmen von

P.haemolytica gut die Hälfte als resistent. Die ebenfalls ermittelte MHK verteilte sich auf den weiten Bereich zwischen 0,4 und 50 mg/l für die geprüften 14 *Pasteurella*-Stämme.

Etwas bessere Resultate erzielte RHOADES (1979) im "Blättchentest": 12 % resistente Varianten bei *P.multocida*, 41 % bei *P.haemolytica* und 23 % bei *C.pyogenes*.

Ein eher umgekehrtes Verhältnis ergibt sich aus den Angaben von UNGUREANU et al.(1981) bezüglich der im "Blättchentest" geprüften Resistenz von Pasteurellen: während 18 (= 21 %) der 85 Stämme von *P.multocida* als OTC-resistent eingestuft wurden, war es bei *P.haemolytica* lediglich einer von 34 Stämmen.

Auch DAVIDSON u. BABISH (1982) fanden im "Blättchentest" 21 % der 229 geprüften Stämme von *P.multocida* resistent, dagegen jedoch auch 81 % der 245 *P.haemolytica*-Stämme.

Mit etwa 90 % OTC-resistenter *P.haemolytica*-Varianten im "Blättchentest" und MHK-Werten zwischen 25 und 200 mg OTC/l verweisen AMSTUTZ u. MORTER (1982) angesichts der erzielbaren Serumspiegel beim Rind auf die ungenügende Wirksamkeit von OTC, auch in höheren Dosen, zur antibakteriellen Therapie der Enzootischen Bronchopneumonie.

Von nur etwa 22 % resistenter *Pasteurella*-Stämme berichten FALES et al.(1982) nach Prüfung von 246 Stämmen im "Blättchentest". Etwa die doppelte Resistenzquote für Pasteurellen gibt JENKINS (1985) an; für *C.pyogenes* lag sie bei 60-80 %.

Dagegen ergab sich bei NATTERMANN u. HORSCH (1976) bei 633 im "Blättchentest" geprüften Stämmen von *C.pyogenes* boviner Herkunft gegenüber OTC nur in 11,4 % der Fälle eine Resistenz.

Die Einzelergebnisse der Empfindlichkeitsprüfungen aus dem Schrifttum für die verschiedenen antibiotischen Wirkstoffe sind in den Tabellen 1 und 2 aufgeführt.

Tabelle 1: Minimale Hemmkonzentrationen verschiedener antibakterieller Substanzen für Pasteurella haemolytica, Pasteurella multocida und C.pyogenes in vitro nach Angaben im Schrifttum

Keimart	Anzahl Stämme	Minimale Hemmkonzentrationen (mg/l) *)						Autor
		Amox.	Neomycin	Kanamycin	Spect.	Tylosin	Linco.	OTC
P.haen.	7	-	-	-	-	25	-	-/25/100
P.haen.	10	-	-	-	-	-	-	0,4/12,5/50
P.haen.	50	-	-	-	-	32/128/ 128	-	-
P.haen.	116	-	-	-	-	-	-	0,5/ 128/-
P.haen.	60	-	4/16/64	0,1/16/-	-	-	-	-
P.mult.	4	-	-	-	-	-	-	0,4/1,6/25
P.mult.	24	-	-	-	-	16/64/ 128	-	-
P.mult.	75	-	-	-	-	-	-	1/ 128/-
P.mult.	50	-	2/8/128	0,1/16/-	-	-	-	-
P.spp.	n.g.	0,25/-/-	4/10/30	1/16/30	10/40	30/100/-	-/20/-	1/5/50
P.spp.	44	-	-	-	-	-	-	2/64/128
P.spp.	n.g.	-	-	-	25	-	-	25
C.pyog.	n.g.	-	5/30/100	8/25/60	0/100/0	0,1/50	-	2/50/100
C.pyog.	n.g.	-	-	-	100	-	-	30
C.pyog.	26	-	0,5/32/128	8/32/ 128	-	0,5/32/128	-	0,5/128

*)-/-:-Die erste Zahl bedeutet die Konzentrationsstufe, bei der die empfindlichsten Keime gehemmt wurden, die zweite die für die Mehrzahl der Keime, die dritte für die unempfindlichsten Keime

-/-: Etwa 50 % der Keime wurden bei der ersten und 50 % bei der zweiten Konzentration gehemmt
n.g.: nicht genannt

Tabelle 2: Zusammenfassung der Ergebnisse bisheriger Untersuchungen über die Empfindlichkeit von *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida* und *Corynebacterium pyogenes* gegenüber verschiedenen antibakteriellen Substanzen im "Blättchentest" in vitro nach Angaben aus dem Schrifttum

Keimart	Anzahl Stämme	<u>Anteil resistenter Stämme in %</u>								Autor
		Amox.	Oxa.	Neo.	Kana.	Spect.	Tyl.	Linco.	OTC	
P.haem.	127	-	-	-	-	-	-	-	59	21
P.haem.	247	-	-	61	17	-	-	98	61	94
P.haem.	34	-	97	-	68	-	-	-	3	117
P.haem.	100	-	-	24	-	-	-	52	21	36
P.haem.	15	-	-	-	-	47	-	-	-	36
P.haem.	51	-	-	4	-	-	-	-	90	4
P.haem.	245	-	-	69	39	-	-	-	81	28
P.haem.	n.g.	10-20	-	20-40	-	20-30	80-90	-	40-60	59
P.haem.	31	-	-	33	17	-	-	-	89	34
P.mult.	187	-	-	-	-	-	-	-	25	21
P.mult.	514	-	-	33	17	-	-	95	12	94
P.mult.	85	-	96	-	56	-	-	-	21	117
P.mult.	140	-	-	36	-	-	-	77	23	36
P.mult.	12	-	-	-	-	50	-	-	-	36
P.mult.	229	-	-	62	56	-	-	-	21	28
P.mult.	n.g.	10-20	-	20-40	-	20-30	40-50	-	40-50	59
P.mult.	18	-	-	32	29	-	-	-	32	34
P.mult.	379	-	-	-	0	-	-	-	0	25
C.pyog.	633	-	-	-	-	-	-	-	11	80
C.pyog.	280	-	-	35	11	-	-	18	23	94
C.pyog.	n.g.	0-10	-	40-70	-	30-40	50-60	-	60-80	59
C.pyog.	10	-	-	10	0	-	-	-	80	34

n.g.: nicht genannt

BISHERIGE ANGABEN ÜBER DIE WIRKSAMKEIT UND INDIKATION VON KOMBINATIONSPRÄPARATEN AUS ANTIBAKTERIELLEN WIRKSTOFFEN

Einsatz in der Veterinärmedizin

Die nach wie vor in großer Anzahl von der Arzneimittelindustrie angebotenen antibakteriellen Kombinationspräparate - ZIV (1980) führt eine Liste von 52 für Nutztiere in Europa gebräuchlichen Kombinationen an - und deren bekanntermaßen breite Anwendung in und außerhalb der tierärztlichen Praxis werfen die Frage auf, inwieweit deren Einsatz tatsächlich durch den pharmakologischen und bakteriologischen Nachweis ihrer gegenüber entsprechenden Monopräparaten überlegenen Wirksamkeit gerechtfertigt werden kann. Beim Studium der mit diesem Thema befaßten Veröffentlichungen aus dem Bereich der Veterinärmedizin wird sehr schnell ersichtlich, daß durch die überwiegende Mehrzahl der Autoren dem Einsatz fixer Kombinationen sehr enge Grenzen gesetzt werden und deren weite Verbreitung eher im Sinne einer "Schrotschußtherapie" infolge Vernachlässigung einer gründlichen Befunderhebung und Diagnosestellung zu werten ist (HEGNER, 1979; BURROWS, 1980 d; HJERPE, 1983; TEMPEL, 1984). Allerdings geben KÄMMERER u. KIETZ-MANN (1982) zu bedenken, daß die Erfordernisse der tierärztlichen Praxis, die sich auch an Betriebsstruktur, Ökonomie und begrenzten diagnostischen Möglichkeiten als wichtigen Faktoren für die Entscheidung über Therapiemaßnahmen ausrichten müssen, den Forderungen der "reinen Lehre" nicht immer genügen können.

Neben der bei fixen Kombinationen nicht mehr gegebenen individuellen Dosierbarkeit der Einzelsubstanzen werden von den obengenannten Autoren und von REILLY et al. (1983) potentielle Wirkstoffinteraktionen und deren Einfluß auf das Rückstandsproblem bei Nutztieren, daneben aber auch zeitliche Inkompatibilitäten der Einzelsubstanzen, die Gefahr von Resistenzbildung bei Unterdosierung einzelner Komponenten, Unsicherheiten bei der Zuordnung toxischer oder allergischer Effekte sowie das antagonistische Verhalten vieler Antibiotika zueinander als Argumente gegen den unüberlegten Einsatz von Kombinationen ins Feld geführt.

Wenn auch grundsätzlich der Monotherapie Vorrang zu geben ist (oder zumindest der kombinierten Anwendung mit individuell dosierten Einzelpräparaten), so kann dennoch das Kombinationspräparat von Vorteil sein bei lebensbedrohenden Infektionen mit (noch) nicht identifizierten Erregern oder Mischinfektionen, sowie zur Verzögerung der Resistenzentwicklung bei Langzeitbehandlung chronischer Infektionskrankheiten, im Interesse einer wirtschaftlicheren und praktikableren Applikation, durch Ausnützung eines vorteilhaften Kombinationseffektes durch Mischung zweier Substanzen gleicher Wirkungsbreite aber unterschiedlicher Pharmakokinetik (z.B. Penicillin-G-Natrium und Procain-Penicillin) oder durch Ausnützung eines nachgewiesenen Synergismus. Das gilt beispielsweise für Kombinationen von:

Sulfonamiden: Ausnützung des Sulfadditionsprinzips, damit Abschwächung der renaln Nebenwirkungen (TEMPEL, 1984);

Sulfonamid und Trimethoprim: selektive Hemmung zweier aufeinanderfolgender Schritte der bakteriellen Tetrahydrofolsäuresynthese (BUSHBY u. HITCHINGS, 1968);

Penicillin und Aminoglycosid: Erleichterung der Penetration der Bakterienzellwand für das Aminoglycosid infolge deren Schädigung durch das Penicillin (JAWETZ, 1975);

Penicillin und Betalactamase-Hemmer: Schutz von penicillinaseempfindlichen, ansonsten aber hochwirksamen Penicillinen vor Inaktivierung, z.B. Amoxicillin + Clavulansäure (WISHART, 1984);

Penicillin und Probenecid: Verlängerung der Verweildauer des Antibiotikums im Organismus durch Verzögerung der renaln Ausscheidung durch Probenecid (KNIFTON, 1982).

Interaktionen zwischen zwei antibakteriellen Substanzen

Bei der gleichzeitigen Anwendung antibakterieller Wirkstoffe lassen sich in bezug auf ihre gegenseitige Beeinflussung grundsätzlich vier Wirkungstypen unterscheiden (OTTEN et al., 1976):

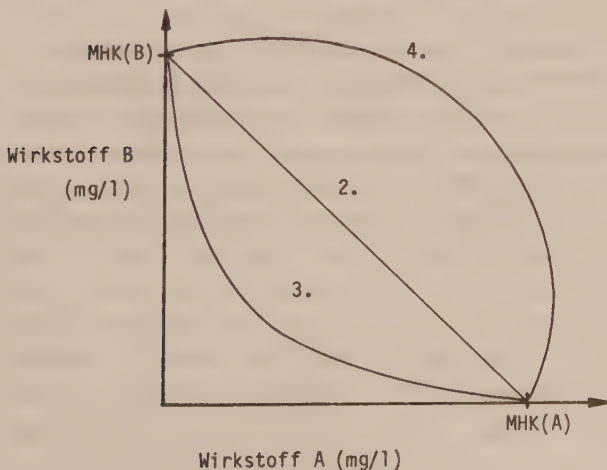
1. Indifferenz: Keine gegenseitige Beeinflussung der Kombinationspartner. Die Kombination ist nicht wirksamer als die wirksamste Einzelkomponente.

2. Addition: Die Wirksamkeit beider Komponenten addiert sich. Dies wäre auch mit der z.B. doppelten Dosis jeder Einzelkomponente erreichbar, soweit dies nach Verträglichkeit möglich ist.

3. Synergismus: Die Wirkung der Kombination ist höher als die Summe der Wirkungen der Einzelkomponenten.

4. Antagonismus: Die Wirkung der Kombination ist geringer als die Wirksamkeit der effektiveren Einzelkomponente.

Sie lassen sich graphisch in einem Isobologramm darstellen (JAWETZ, 1975):



Möglichkeiten der Wirksamkeitsprüfung in vitro

Der in-vitro-Nachweis der Kombinationswirkung zweier antibiotisch wirksamer Substanzen gegenüber einem bestimmten Erreger läßt sich am einfachsten durch Agar-Diffusionsmethoden erbringen. Dabei werden Wirkstoff-haltige Löschpapierstreifen oder -blättchen auf mit dem Testkeim beimpfte Agarplatten aufgelegt. Die nach Bebrütung entstandenen Hemmzonen lassen Rückschlüsse auf die antibiotischen Effekte der Einzelkomponenten sowie deren Kombination zu.

Eine weit genauere Methode stellt das Schachbrett-Verdünnungsverfahren ("checkerboard titration") dar. Hier werden aufsteigende Verdünnungsreihen beider Komponenten Agarplatten (oder Bouillonröhrchen) zugegeben, so daß jede der verwendeten Konzentrationen beider Wirkstoffe für sich allein und in jeder möglichen Kombination mit den Konzentrationsstufen der anderen Substanz vorliegt. Jede dieser Platten (oder Röhrchen) wird dann mit einer standardisierten Keimmenge inokuliert und bebrütet. Die sich aus makroskopisch sichtbarem Keimwachstum (+) oder Nicht-Wachstum (-) ergebenden Resultate lassen sich am überschaubarsten in einem Schachbrett-Muster darstellen. Die Aussage "Synergismus" gilt dabei erst als signifikant, wenn die Hemmkonzentration einer Substanz in Kombination mindestens um 4 Stufen niedriger ist als bei alleiniger Wirkung (WATERWORTH, 1978).

Tabelle 3: Beispiel für das Ergebnis eines "checkerboard"-Verdünnungsverfahrens mit der Aussage "Synergismus".
Testkeim: *Proteus morganii* (nach WATERWORTH, 1978).

Sulfmethoxazol (mg/l)	Trimethoprim (mg/l)							Null
	1	0,5	0,25	0,12	0,06	0,03		
8	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	+
2	-	-	-	-	-	-	-	+
1	-	-	-	-	-	-	-	+
0,5	-	-	-	-	-	+	+	+
0,25	-	-	-	-	+	+	+	+
Null	-	+	+	+	+	+	+	+

Die Kombination von Chloramphenicol und Tylosin

Präparate dieser Kombination sind weit verbreitet und werden handelsüblich in einem Mengenverhältnis der Komponenten von 4:1 u.a. auch zur Therapie respiratorischer Erkrankungen bei Jungrindern angeboten. Chloramphenicol und Tylosin ergänzen sich nach Angaben der Hersteller in ihrer Wirkung auf grampositive Bakterien, während Chloramphenicol zusätzlich auf gramnegative Bakterien und Tylosin spezifisch auf Mycoplasmen wirkt. Das in der Regel zugesetzte Prednisolonacetat (5 mg/ml) soll, so die Hersteller, durch antiphlogistische und antiallergische Wirkung die antibiotische Aktivität des Präparats unterstützen.

Bei einer empfohlenen Dosierung von 28 mg Chloramphenicol pro kg KG, 7 mg Tylosin pro kg KG und 0,7 mg Prednisolonacetat pro kg KG ermittelten KIETZMANN u. KREISNER (1983) beim Kalb eine deutliche Verzögerung der Elimination von Tylosin durch die Anwesenheit von Chloramphenicol; dagegen konnten sie bei älteren Tieren eine deutliche Beschleunigung der Elimination beider Substanzen mit entsprechend niedrigeren und schneller abfallenden Serumspiegeln feststellen.

Der Zusatz eines Kortikosteroids zu bakteriostatisch wirksamen Arzneimitteln wie Chloramphenicol und Tylosin wird von HJERPE (1983) als kontraindiziert angesehen, weil dadurch die notwendige Aktivität von Phagozyten zur Beseitigung der antibiotisch gehemmten Erreger am Infektionsort unterdrückt wird. Auch andere Autoren weisen auf die hohen Risiken eines Kortikosteroid-Zusatzes zu antibiotisch wirksamen Präparaten hin. Neben der Suppression einer Vielzahl von Funktionen der körpereigenen Infektionsabwehr wird v.a. auch die Gefahr systemischer Nebenwirkungen und der Kumulation nach mehrfacher Verabreichung des Präparates aufgezeigt, insbesondere aufgrund der im Vergleich zum effektiv wirksamen Serumspiegel der beiden antibiotischen Komponenten von höchstens 12 Stunden verlängerten Wirkungsdauer des Prednisolons von mindestens 48 Stunden (DIRKSEN u. STÖBER, 1982; JENKINS, 1984).

Die Kombination von Oxytetracyclin und Tylosin

Diese hierzulande weniger gebräuchliche Kombination wird von BURROWS (1980 d) als effektiv gegen Pasteurellen und Mycoplasmen empfohlen. Auch OSE (1976) wies in vitro und in vivo im Mäuseversuch einen deutlichen Synergismus gegenüber Pasteurellen nach, die aus erkrankten Kälbern isoliert wurden. Dagegen berichten MORTER u. AMSTUTZ (1983) von unbefriedigenden Erfolgen dieser Mischung bei der Behandlung von an Bronchopneumonie erkrankten Jungrindern.

Die Kombination von Chloramphenicol und Oxytetracyclin

Die Mischung der beiden Breitspektrum-Antibiotika im Verhältnis 4:1, meist mit einem Prednisolon-Zusatz, findet sich häufig im Angebot des Arzneimittelhandels. Als Anwendungsgebiet werden u.a. auch respiratorische Erkrankungen der Rinder genannt. Ein im Vergleich zu den entsprechenden Monosubstanzen vorteilhafter Effekt wird aufgrund der unterschiedlichen Pharmakokinetik der beiden Komponenten (BURROWS, 1980 a) und der sich aus dem Zusatz des Kortikosteroids ergebenden Risiken (JENKINS, 1984) bezweifelt.

Die Kombination von Lincomycin und Spectinomycin

Diese in der Regel im Verhältnis 2:1 angebotene Kombination wird von BURROWS (1980 c, d) zwar als wirksam gegen Pasteurellen angegeben, jedoch gibt er auch zu bedenken, daß das genannte Mischungsverhältnis für viele Keime nicht besonders effektiv sei und Diskrepanzen in Halbwertszeit und Gewebeverteilung den Einsatz der beiden Substanzen in fixer Kombination in Frage stellen. Zu einer ähnlichen Beurteilung kommt auch PILLOUD (1983 a). Von Erfolgen bei der Behandlung respiratorischer Erkrankungen bei Kälbern mit diesem Mischpräparat weiß dagegen HOJBJERG (1984) zu berichten. Auch im Einsatz zur Prophylaxe und Therapie von Mycoplasma-Infektionen beim Schwein und Geflügel findet diese Formulierung breite Anwendung.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

MATERIAL UND METHODIK

Herkunft des Untersuchungsmaterials

Im Zeitraum von Juni bis September 1985 wurden insgesamt 392 Tupferproben aus dem Respirationstrakt von Kälbern und Jungrindern im südbayerischen Raum zur bakteriologischen Untersuchung entnommen.

Von diesen 392 Proben stammten 264 aus zwei Kälbermastbetrieben. Es wurden dort mit Hilfe von Nasentupfern Nasenschleimproben bei neu zugekauften, in der Regel gesunden Kälbern, bei an Enzootischer Bronchopneumonie erkrankten und bei wieder genesenen Tieren entnommen. Diese Tupferproben wurden v.a. für die epizootologischen Untersuchungen herangezogen.

Die verbleibenden 128 Proben wurden zum größten Teil als Nasentupferproben von akut oder chronisch an Enzootischer Bronchopneumonie erkrankten Tieren aus verschiedenen anderen landwirtschaftlichen Betrieben und von Patienten der II. Medizinischen Tierklinik gewonnen; ein kleinerer Teil davon entstammt aus Organabstrichen von pneumonisch veränderten Lungen aus dem Sektionsmaterial des Instituts für Tierpathologie. Die aus diesen Proben isolierten Keime unterschiedlicher Herkunft wurden zur in-vitro-Sensibilitätsbestimmung gegenüber den angeführten Antibiotika und Chemotherapeutika herangezogen.

Zur Entnahme der Nasentupferproben wurden sterile Wattetupfer tief in beide ventralen Nasengänge eingeführt und danach sofort in die entsprechenden sterilen Kunststoffröhrchen mit Amies-Transportmedium verbracht (Vi-PAK Transport Swab System; Vertrieb: A. Albrecht GmbH + Co.KG, Aulendorf).

Keimisolierung und Differenzierung

Spätestens zwei Tage nach Entnahme wurden die Proben auf Tryptose-Blutagar (Tryptose Blood Agar Base 0232-01-9, DIFCO Laboratories; mit 5-6 % Schafblut und einem 0,1 %-igen Aesculinzusatz) ausgestrichen und bei 37°C ca. 24 Stunden bebrütet. *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida* und *Corynebacterium pyogenes* wurden nach den üblichen bakteriologischen Methoden identifiziert (CARTER, 1973; EISENBERG u. CAVANAUGH, 1974), auf neue Tryptose-Blutagar-Nährböden überimpft und gekennzeichnet. Auch andere Keime, die auf dem Primärausstrich gewachsen waren, wurden nach optischen und olfaktorischen Merkmalen grob differenziert und registriert, dann aber verworfen.

Die isolierten Stämme von *Pasteurella* spp. wurden alle 10 Tage, die Stämme von *C.pyogenes* alle 3 Wochen auf neue Nährböden überimpft und im Kühlraum bei einer Temperatur von +4°C gelagert.

Sensibilitätsprüfung durch Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) mit Hilfe der Agar-Verdünnungsmethode

Die Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentrationen von 74 Stämmen von *Pasteurella haemolytica*, 121 Stämmen von *Pasteurella multocida* und 15 Stämmen von *Corynebacterium pyogenes* erfolgte nach den Vorschriften des Normenausschusses Medizin, DIN 58940 (1981).

Als antibakterielle Testsubstanzen fanden Verwendung: Amoxicillin-Trihydrat, Oxacillin-Natrium, Neomycin-Sulfat, Kanamycin-Sulfat, Spectinomycin-Sulfat, Tylosin-Tartrat, Spiramycin, Lincomycin-Hydrochlorid, Oxytetracyclin-Hydrochlorid und - zusätzlich zur MHK-Bestimmung bei *C.pyogenes* - Bay-VP, ein Chinoloncarbonsäure-ester-Versuchspräparat der Firma BAYER, Leverkusen.

Zur Durchführung der MHK-Bestimmung wurden zunächst Festnährböden (Mueller-Hinton-Agar, 0252-01-4, DIFCO-Laboratories) mit abgestuften Konzentrationen der genannten Wirkstoffe hergestellt. Diese wurden dann mit Hilfe eines Multipoint-Inoculators (AM 80 Automatic Inoculator, Dynatech Deutschland GmbH, Plochingen) mit

Suspensionen der zu prüfenden Keime punktförmig beimpft und 16-20 Stunden bei 37°C bebrütet. Die Bakteriensuspension enthielt etwa 10 Millionen Keime pro ml und wurde aus einer 16-20 Stunden alten Bouillonkultur der stationären Wachstumsphase entnommen.

Ihrer Sensibilität entsprechend wurde das Wachstum der aufgeimpften Keime ab einer bestimmten Wirkstoffkonzentration im Nährboden während der Bebrütungszeit gehemmt. Als MHK wurde die niedrigste Konzentration, die auf der Agarplatte ein makroskopisch sichtbares Wachstum des Inokulums verhinderte, für jeden geprüften Bakterienstamm registriert. Als Kontrollstämmen dienten die beim Tiergesundheitsdienst Bayern e.V. routinemäßig verwendeten Stämme von *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Streptococcus faecalis*.

Sensibilitätsprüfung im Agar-Diffusionstest ("Blättchentest")

Dieses Testverfahren wurde ebenfalls nach den Vorschriften des Normenausschusses Medizin (1981) an den genannten 210 Stämmen von *P.haemolytica*, *P.multocida* und *C.pyogenes* durchgeführt.

Die verwendeten Testblättchen enthielten folgende antibakteriellen Wirkstoffe und Wirkstoffmengen: Amoxicillin (25 µg), Oxacillin (5 µg), Neomycin (30 µg), Kanamycin (30 µg), Spectinomycin (10 µg), Tylosin (30 µg), Lincomycin (15 µg) und Tetracyclin (30 µg). Für Spiramycin waren keine entsprechenden Testplättchen erhältlich. Bei den Stämmen von *P.haemolytica*, die sich im vorangegangenen Agar-Verdünnungsverfahren als resistent gegenüber Amoxicillin erwiesen hatten, wurde zusätzlich ein Testblättchen mit Amoxicillin + Clavulansäure (25 + 5 µg) verwendet. Die Testblättchen stammten von den Firmen OXOID und MAST-Diagnostica.

Als Nährboden diente wiederum festes Mueller-Hinton-Medium (Mueller-Hinton-Agar, 0252-01-4, DIFCO-Laboratories) in vorgeschriebener Schichtdicke, worauf die einzelnen Keimsuspensionen mit einem Drigalsky-Spatel gleichmäßig aufgetragen wurden. Die Agarplatten wurden dann jeweils mit vier Wirkstoffträgern in gleichmäßigem Abstand beschickt und umgehend bei 37°C für 16-20 Stunden bebrütet.

Während der Bebrütung diffundieren die in den Testblättchen enthaltenen antibakteriellen Wirkstoffe in das Nährmedium und verhindern je nach der Sensibilität des aufgeimpften Bakterienstammes dessen Wachstum. Die dabei sichtbar werdenden kreisförmigen, wachstumsfreien Zonen unterschiedlichen Durchmessers um die Wirkstoffträger ("Hemmhöfe") wurden ausgemessen und registriert. Als Kontrollkeime wurden wiederum die beim TGD Bayern e.V. verwendeten Stämme von *E.coli*, *St.aureus*, *Ps.aeruginosa* und *Str.faecalis* herangezogen.

Prüfung der Wirksamkeit von Kombinationen zweier antibakterieller Substanzen gegenüber *Pasteurella haemolytica* und *Pasteurella multocida* mit Hilfe der Agar-Verdünnungsmethode ("Checkerboard-titration")

Die Durchführung dieses Testverfahrens nach den Richtlinien des Normenausschusses Medizin, DIN 58940 (1981), erfolgte analog zu der bereits beschriebenen MHK-Bestimmungsmethode auf Agar-Medium. Allerdings wurde hier dem Nährboden in der Regel eine Mischung aus verschiedenen Konzentrationen zweier antibakterieller Wirkstoffe zugefügt, so daß jede der in aufsteigenden Verdünnungsreihen hergestellten Konzentrationen beider Komponenten für sich allein und in jeder möglichen Kombination mit den verwendeten Konzentrationsstufen der anderen Substanz vorlag. Nach Inokulation mit den entsprechend zu prüfenden Bakterienstamm-Suspensionen wurden die Agarplatten 16-20 Stunden bei 37°C bebrütet. Anschließend wurde das makroskopisch sichtbare Wachstum der getesteten Stämme in den verschiedenen Wirkstoffgemischen beurteilt und registriert.

Es wurden 8 Stämme von *Pasteurella haemolytica* und 8 Stämme von *P.multocida* mit einem möglichst unterschiedlichen Resistenzmuster gegenüber den zu prüfenden Wirkstoffen als Testkeime ausgewählt. Als Kontrollkeime dienten wiederum die vier genannten Bakterienstämme des TGD Bayern e.V.. Folgende Kombinationen antibakterieller Wirkstoffe wurden geprüft: Chloramphenicol und Tylosin, Oxytetracyclin und Tylosin, Chloramphenicol und Oxytetracyclin, Lincomycin und Spectinomycin.

Untersuchungen über die Häufigkeit und Verteilung von Pasteurellen im Nasenschleim von Mastkälbern.

In den Monaten Juli und August 1985 wurden in zwei Kälbermastbetrieben in Oberbayern insgesamt 264 Nasentupferproben von 33 (Betrieb I) beziehungsweise 26 (Betrieb II) Stierkälbern entnommen. Alle Tiere einer Gruppe wurden mit einem Gewicht von ca. 70-80 kg am gleichen Tag auf dem Kälbermarkt in Miesbach/Obb. durch den jeweiligen Landwirt ersteigert, zum Betrieb transportiert und gemeinsam auf Tiefstreu aufgestellt, wonach sie innerhalb von 24 Stunden einer Ankaufsuntersuchung durch den Hoftierarzt unterzogen wurden.

Die Kälber wurden zweimal täglich mit Milchaustauscher getränkt, daneben wurde Festfutter zur freien Aufnahme angeboten. Bei sämtlichen Tieren wurde während der ersten 4-6 Wochen nach Aufstallung durch Mitarbeiter des Betriebes täglich die Körpertemperatur und Tränkeaufnahme kontrolliert und aufgezeichnet. Bei einem Temperaturanstieg über 40°C und/oder weiteren Anzeichen einer beginnenden respiratorischen Erkrankung wurde umgehend eine parenterale antibiotische Behandlung eingeleitet, die bis zum zweiten fieberfreien Tag fortgeführt wurde. Als erstes Arzneimittel der Wahl wurde gewöhnlich Penicillin G, bei dessen Unwirksamkeit (kein deutlicher Temperaturrückgang) anschließend Gentamycin oder Chloramphenicol subkutan verabreicht.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden bei allen (in der Regel klinisch gesunden) Kälbern beider Betriebe unmittelbar nach der Aufstallung Nasentupferproben entnommen. Im Verlauf der darauf folgenden Wochen wurden sie einer kurzen täglichen Allgemeinuntersuchung mit Lungenauskultation unterzogen. Von den klinisch an Enzootischer Bronchopneumonie erkrankten Patienten wurden noch vor der antibiotischen Behandlung Nasentupferproben gewonnen. Unmittelbar nach Absetzen der Medikation erfolgte (nur in Betrieb I) eine erneute Entnahme von Nasenschleimproben bei den wiederum klinisch gesunden Tieren; 5-10 Tage nach Ende der antibiotischen Behandlung wurden - sofern in der Zwischenzeit keine Neuerkrankung auftrat - in beiden Betrieben weitere Nasentupferproben

entnommen, desgleichen auch bei denjenigen Kälbern von Betrieb I, die während der enzootisch auftretenden Erkrankungsperioden un-
eteiligt blieben. Nach Ablauf von 5-6 Wochen nach der Aufstallung
traten praktisch keine respiratorischen Neuerkrankungen mehr
auf.

Die entnommenen Tupferproben wurden bakteriologisch in der be-
schriebenen Weise untersucht. Bei den isolierten Stämmen von
P.haemolytica und *P.multocida* wurde die Sensibilität gegenüber
den zu testenden antibakteriellen Wirkstoffen durch MHK-Bestim-
mung und "Blättchentest" geprüft. Anhand der sich daraus ergebenden
Resistenzmuster wurden Rückschlüsse auf Häufigkeit und Ver-
teilung dieser Krankheitserreger im oberen Respirationstrakt der
untersuchten Kälber im zeitlichen Verlauf der Durchseuchung der
Bestände gezogen.

ERGEBNISSE

Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchung des Probenmaterials

Aus dem Untersuchungsmaterial wurden insgesamt 74 Stämme von *Pasteurella haemolytica*, 121 Stämme von *Pasteurella multocida* und 15 Stämme von *C.pyogenes* isoliert.

Ferner wurden aus den Primärausstrichen auf Blutagar nach grobsinnlichen Gesichtspunkten zu 46 % Mikrokokken, zu 18 % aesculin-spaltende Streptokokken, zu 14 % *E.coli*, zu 8 % vergrünende Streptokokken und ebenfalls zu 8 % *Proteus* spp. identifiziert.

Aus 38 Tupferproben wurden sowohl *P.haemolytica* als auch *P.multocida*, in drei Fällen Pasteurellen zusammen mit *C.pyogenes* isoliert. Der größere Anteil der isolierten Stämme von *C.pyogenes* stammte aus Autopsiematerial; in Nasentupferproben konnten nur in 3 Fällen Korynebakterien gefunden werden.

Von den 128 Tupferproben, die nicht aus den beiden Kälbermastbetrieben stammten, sondern unterschiedlicher Herkunft waren (verschiedene landwirtschaftliche Betriebe, Rinderklinik, Autopsiematerial) und aus dem Respirationstrakt von an Enzootischer Bronchopneumonie erkrankten oder daran verendeten beziehungsweise aus diesem Grund getöteten Kälbern und Jungrindern entnommen wurden, konnte in 19 Fällen (= 14,8 %) *P.haemolytica* und in 43 Fällen (= 33,6 %) *P.multocida* isoliert werden.

Antibakterielle Empfindlichkeit der Stämme von Pasteurella haemolytica, Pasteurella multocida und Corynebacterium pyogenes gegenüber verschiedenen antibakteriellen Substanzen durch Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentrationen

Um eine für die entsprechende Keimpopulation möglichst repräsentative Darstellung der Empfindlichkeit gegenüber den getesteten antimikrobiellen Wirkstoffen sicherzustellen, werden hierfür nur diejenigen Stämme herangezogen, die unterschiedlicher Herkunft waren. Aus der großen Anzahl der aus den Kälbern der beiden Mastbetriebe stammenden Erreger werden hierzu lediglich 3 Stämme von *P. haemolytica* und 7 Stämme von *P. multocida* miteinbezogen, die unmittelbar nach der Aufstallung isoliert wurden, also mit hoher Wahrscheinlichkeit noch aus den verschiedenen Herkunftsbetrieben stammten.

Die ermittelten Minimalen Hemmkonzentrationen für die unter diesem Gesichtspunkt ausgewählten 22 Stämme von *P. haemolytica*, 50 Stämme von *P. multocida* und 15 Stämme von *C. pyogenes* sind in den Tabellen 4, 5 und 6 dargestellt.

Pasteurella haemolytica und *Pasteurella multocida* (72 Stämme):

Amoxicillin hemmte bei einer Konzentration von 0,5 mg/l 92 % der Pasteurellen; lediglich bei 6 Stämmen von *P. haemolytica* lag die MHK bei 64 mg/l und darüber.

Bis zu einer Konzentration von 1 mg/l wurden durch Oxacillin 86 % der Stämme von *P. multocida*, jedoch keiner der *P. haemolytica*-Stämme gehemmt; diese stellen ihr Wachstum in der Mehrzahl erst ab 32 mg/l ein.

Neomycin bewirkte bei einer Konzentration von 16 mg/l eine 100 %ige Wachstumshemmung, bei Kanamycin genügten dazu 8 mg/l. Für *P. haemolytica* war bei beiden Antibiotika im Vergleich zu *P. multocida* eine durchschnittlich mindestens doppelte Hemmkonzentration erforderlich. Die MHK für Spectinomycin betrug für 97 % der Pasteurellen 8 bzw. 16 mg/l.

Tylosin hemmte das Keimwachstum von *P.multocida* bei Konzentrationen zwischen 1 und 32 mg/l, für *P.haemolytica* waren dazu 32 bis 64 mg/l vonnöten. Spiramycin bewirkte erst bei Konzentrationen ab 64 mg/l eine deutliche Wachstumshemmung bei Pasteurellen, und für Lincomycin lagen die für Pasteurellen erforderlichen Hemmkonzentrationen zwischen 16 und 64 mg/l.

Oxytetracyclin-Konzentrationen bis 8 mg/l wirkten bei drei Viertel der Pasteurellen wachstumshemmend, für die restlichen Stämme wurde eine MHK von 64 resp. 128 mg/l ermittelt. Bei einer Konzentration von 1 mg/l konnten nur 4 % der Stämme von OTC am Wachstum gehindert werden.

Corynebacterium pyogenes (15 Stämme):

Amoxicillin erwies sich schon bei einer Konzentration von 0,125 mg/l als voll wirksam gegenüber *C.pyogenes*. Oxacillin, der andere Vertreter der Penicilline, bewirkte bis zu einer Konzentration von 0,5 mg/l ebenfalls eine 100 %ige Hemmung.

Neomycin-Konzentrationen zwischen 6 und 8 mg/l und Kanamycin-Konzentrationen zwischen 2 und 4 mg/l wirkten auf alle Stämme, Spectinomycin-Konzentrationen zwischen 0,5 und 1 mg/l auf 93 % der Stämme von *C.pyogenes* wachstumshemmend.

Zwei Drittel der *C.pyogenes*-Stämme wurden von Tylosin bei 0,125 mg/l gehemmt, die MHK für die restlichen Stämme betrug bis 128 mg/l und darüber. Spiramycin und Lincomycin hemmten bis zu einer Konzentration von 0,5 mg/l drei Viertel aller Stämme von *C.pyogenes*. Bei 3 Stämmen war die MHK höher als 128 mg/l.

Bei OTC-Konzentrationen von 2 mg/l wurde ein Drittel, bei 8 mg/l wurden zwei Drittel und bei 16 mg/l wurden alle Stämme von *C.pyogenes* am Wachstum gehindert.

Das Versuchspräparat Bay-VP hemmte das Wachstum der geprüften Corynebakterien bei Konzentrationen zwischen 1 und 4 mg/l.

Tabelle 4: Minimale Hemmkonzentrationen verschiedener Wirkstoffe für
22 Stämme von *Pasteurella haemolytica* (x) und 50 Stämme
von *Pasteurella multocida* (+) in vitro

MHK in mg/l

	≤0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128
Amoxi- cillin	xxxx (4) ++++ (45)	xxxxx (10) ++++ (5)	xx (2)							x (1)	xx (2)	xxx (3)
Oxacillin					x (1) ++				xxxx (14) ++			xxxx (7)
	++++ (7)	++++ (6)	++++ (22)	++++ (8)		++ (2)		+ (1)				
Neomycin						x (1)	xxxx (7)	xxxx (14) +				
				++++ (5)	++++ (14)	++++ (16)	++++ (14)					
Kanamycin						xxxx (7)	xxxx (15) ++					
			++++ (5)	++++ (9)	++++ (13)	++++ (21)						
Spectino- mycin								xxxx (20) ++ (6)	x (1)			x (1)
								++++ (44)				

Tabelle 5: Minimale Hemmkonzentrationen verschiedener Wirkstoffe für
22 Stämme von *Pasteurella haemolytica* (x) und 50 Stämme
von *Pasteurella multocida* (+) in vitro

MHK in mg/l												
	≤0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128
Tylosin				+++ (3)	++++ (5)	++++ (7)	++++ (12)	++++ (8)	xxxxx (13) ++++ (14)	xxxxx (9) +		
Spira- mycin						++++ (4)	++++ (7)	++++ (5)	++++ (11)	xxx (3) ++++ (19)	xxxxx (16) +++ (3)	xxx (3) +
Linco- mycin							+	xx (2) ++++ (9)	xxxxx (9) ++++ (36)	xxxxx (11) ++++ (4)		
Oxytetra- cyclin		+	++		xxxxx (12) ++++ (12)	xx (2) ++++ (11)				xxxxx (5) ++++ (6)	xxx (3) ++++ (5)	

Tabelle 6: Minimale Hemmkonzentrationen verschiedener Wirkstoffe für 15 Stämme von *Corynebacterium pyogenes* (*) boviner Herkunft in vitro

MHK in mg/l												
	≤0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128
Amoxi- cillin	**** **** **** (15)											
Oxacillin		** (2)	**** **** (7)	**** *** (6)								
Spectino- mycin			*** (3)	**** **** **** (11)			* (1)					
Neomycin							**** **** *** (10)	**** * (5)				
Kanamycin					**** **** (8)	**** *** (7)						
Tylosin	**** * (5)	**** * (5)	* (1)	* (1)						* (1)	* (1)	* (1)
Spira- mycin		* (1)	**** **** * (9)	* (1)					* (1)			*** (3)
Linco- mycin		**** (4)	**** *** (6)	* (1)							* (1)	*** (3)
Oxytetra- cyclin					**** * (5)		** (2)	*** (3)	**** * (5)			
Bay-VP				**** **** * (9)	**** * (5)	* (1)						

Um anhand der für die einzelnen antibiotischen Wirkstoffe ermittelten Minimalen Hemmkonzentrationen zu einer einheitlichen Empfindlichkeitsaussage für die geprüften Bakterienstämme zu gelangen, werden im allgemeinen offiziell vorgegebene MHK-Grenzwerte als Maßstab zugrundegelegt. Derzeit sind dazu zwei aus der Humanmedizin übernommene MHK-Grenzwertnormen in Gebrauch:

1. Die Angaben des Normenausschusses Medizin, DIN 58940 (1981)
2. Die Angaben des National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, 1981)

Leider existieren nur für fünf der neun in der vorliegenden Arbeit zu prüfenden antimikrobiell wirksamen Substanzen solche offiziellen Grenzwerte; ein sechster für Amoxicillin wird von der Firma OXOID/Großbritannien empfohlen und ist diesen vergleichbar.

Tabelle 7: Sensibilität bzw. Resistenz von 72 Stämmen von *Pasteurella* spp. und 15 Stämmen von *Corynebacterium pyogenes* nach den Ergebnissen der MHK-Bestimmung für 6 verschiedene Chemotherapeutika unter Zugrundelegung humanmedizinischer Bewertungsnormen

Chemotherapeutikum	Grenzwert (mg/l)		Referenz-Norm bzw. Quelle	Sensible / resistente Stämme (%)	
	resistent ≥	sensibel ≤		Past.spp.	C.pyog.
Amoxicillin	8	2	OXOID	92 / 8	100 / 0
Oxacillin	2	1	DIN	60 / 40	100 / 0
Neomycin	16	8	NCCLS	79 / 21	67 / 33
Kanamycin	8	4	DIN	76 / 24	100 / 0
Lincomycin	2	1	DIN	0 / 100	73 / 27
Oxytetracyclin	8	1	DIN	4/51/44	0/33/44 *)

*) für OTC: Sensibel / mäßig sensibel / resistent

Antibakterielle Empfindlichkeit der Stämme von Pasteurella haemolytica, Pasteurella multocida und Corynebacterium pyogenes im "Blättchentest"

Die Einordnung der einzelnen geprüften Stämme entsprechend ihrer Hemmhofgröße in die Kategorien 'empfindlich - mäßig empfindlich - unempfindlich' erfolgt in der Regel ebenfalls anhand der vorgegebenen Human-Grenzwerte des Normenausschusses Medizin (1981) beziehungsweise des National Committee for Clinical Laboratory Standards (1981). Wie bei der Beurteilung der Ergebnisse der MHK-Bestimmung liegen auch für den "Blättchentest" nur für 5 der getesteten 8 antibiotischen Wirkstoffe offizielle Grenzwerte vor. Für Amoxicillin wurden zusätzlich Grenzwerte der Firma OXOID, für Tylosin Grenzwerte der Firma MAST-Diagnostica verwendet.

Tabelle 8: Sensibilität bzw. Resistenz von 72 Stämmen von Pasteurella pp. und 15 Stämmen von C.pyogenes nach den Ergebnissen des "Blättchentests" für 7 verschiedene Chemotherapeutika unter Zugrundelegung humanmedizinischer Bewertungsnormen

Chemotherapeutikum	Grenzwert (mm Hemmhof)		Referenz-Norm bzw. Quelle	Sensible / mäßig sensible / resistente Stämme (%)	
	resistent ≤	sensibel ≥		Past.spp.	C.pyog.
Amoxicillin	17	25	OXOID	92/ 3/ 5	100/ 0/ 0
Oxacillin	21	22	DIN	58/--/42	100/ 0/ 0
Neomycin	18	19	NCCLS	85/--/15	100/ 0/ 0
Kanamycin	22	23	DIN	82/--/18	100/ 0/ 0
Tylosin	12	22	MAST	39/58/ 3	80/ 0/20
Lincomycin	10	25	DIN	1/66/33	73/ 0/27
Oxytetracyclin	18	24	DIN	46/29/25	33/ 0/67

Die 6 Stämme von P.haemolytica, die sich sowohl bei der MHK-Bestimmung als auch im "Blättchentest" als 'resistent' gegenüber Amoxicillin erwiesen, zeigten sich voll sensibel, wenn das Testblättchen neben Amoxicillin auch den β -Lactamase-Hemmer Clavulansäure enthielt.

Vergleich der Empfindlichkeitsaussagen aus MHK-Bestimmung und Agar-Diffusionstest "Blättchentest")

Wie aus dem Vergleich der Tabellen 7 und 8 hervorgeht, stimmen die Empfindlichkeitsaussagen der beiden Testverfahren für die Penicilline (Amoxicillin, Oxacillin) und Aminoglycoside (Neomycin, Kanamycin) sowohl bei den Pasteurellen als auch - mit Ausnahme des Neomycins - bei den Stämmen von *C.pyogenes* mit guter Genauigkeit überein, wobei die Resistenzquoten des "Blättchentests" in der Regel um wenige Prozentpunkte höher zu liegen kommen.

Bei *C.pyogenes* sind auch die Werte für Lincomycin identisch, während für Oxytetracyclin sich die 5 sensiblen Stämme aus der MHK-Bestimmung im "Blättchentest" in der Kategorie 'mäßig sensibel' wiederfinden.

Bei den Pasteurellen wurden zwei Drittel der aufgrund ihrer MHK-Werte als zu 100 % 'resistent' gegenüber Lincomycin eingestuft Stämme im "Blättchentest" als 'mäßig sensibel', 2 Stämme sogar als 'sensibel' bewertet.

Die geringste Übereinstimmung zwischen den beiden Testmethoden ergeben sich bei den Aussagen über die Oxytetracyclin-Empfindlichkeit der Pasteurellen. Die prozentualen Zahlenangaben in den drei Bewertungsstufen schwanken hier um 20 bis 40 Prozentpunkte, wobei die Ergebnisse des "Blättchentests" für Oxytetracyclin erheblich günstiger ausfallen.

Ergebnisse der Wirksamkeitsprüfung von Kombinationspräparaten aus zwei antibakteriellen Substanzen gegenüber *P.haemolytica* und *P.multocida* mit Hilfe der Agar-Verdünnungsmethode im Schachbrett- ("Checkerboard")-Verfahren

Die Ergebnisse der Prüfung des Kombinationseffektes eines Wirkstoffpaares gegenüber den verschiedenen Teststämmen werden im folgenden in einem zweidimensionalen Schachbrett-Muster dargestellt. An zwei Seiten werden, senkrecht zueinander stehend, die

einzelnen Verdünnungsstufen, einschließlich der Konzentration "Null" ('N'), der beiden Wirkstoffe aufgeführt. Jedes einem bestimmten Wertepaar zugeordnete Feld enthält als Einzelergebnis ein (+), wenn bei dem entsprechenden Konzentrationsverhältnis der beiden Wirkstoffe im Nährmedium ein makroskopisch sichtbares Wachstum festzustellen war; ein (-), wenn das Keimwachstum gehemmt wurde. Das Kontrollfeld 'NxN' bestätigt das Keimwachstum auf wirkstofffreiem Nährboden. Die Konzentrationen des dem letzten (+)-Feld benachbarten (-)-Feldes der beiden Null-Linien stellt gleichzeitig die Minimale Hemmkonzentration des entsprechenden Wirkstoffes gegenüber dem geprüften Keim dar.

Von den 16 geprüften *Pasteurella*-Stämmen pro Kombination werden in der Folge jeweils nur die Sensibilitätsmuster einiger typischer Vertreter im "Checkerboard" dargestellt (Tab. 9 bis 12). Im Vergleich der Ergebnisse von *P.haemolytica* und *P.multocida* konnten keine auffallenden Unterschiede festgestellt werden.

LINCOMYCIN UND SPECTINOMYCIN

Da zwischen den einzelnen Stämmen in der Sensibilität sowohl gegenüber Lincomycin als auch gegenüber Spectinomycin nur geringe Unterschiede auftraten - die entsprechenden MHK-Werte liegen konstant zwischen 16 und 64 mg/l - gleichen sich auch die Ergebnisse der "Checkerboard"-Titration bei allen 16 Teststämmen für diese Kombination im wesentlichen.

Tabelle 9 A zeigt das Ergebnis für einen Stamm von *P.haemolytica*

Tabelle 9 B zeigt das Ergebnis für einen Stamm von *P.multocida*

Tab. 9 A:

		Lincomycin (mg/l)						
		64	32	16	8	4	2	N
Spec- tino- mycin (mg/l)	64	-	-	-	-	-	-	-
	32	-	-	-	-	-	-	-
	16	-	-	-	-	-	-	+
	8	-	-	-	+	+	+	+
	4	-	-	+	+	+	+	+
	2	-	-	+	+	+	+	+
	N	-	+	+	+	+	+	+

Tab. 9 B:

		Lincomycin (mg/l)						
		64	32	16	8	4	2	N
Spec- tino- mycin (mg/l)	64	-	-	-	-	-	-	-
	32	-	-	-	-	-	-	-
	16	-	-	-	-	-	-	-
	8	-	-	-	-	-	+	+
	4	-	-	-	-	+	+	+
	2	-	-	-	+	+	+	+
	N	-	-	-	+	+	+	+

TYLOSIN UND CHLORAMPHENICOL

TYLOSIN UND OXYTETRACYCLIN

Tabellen 11 A-D: Ergebnisse der "Checkerboard"-Titration mit

A: einem Tylosin- und Oxytetracyclin-sensiblen Stamm von *P.multocida*

B: einem Tylosin-resistenten und Oxytetracyclin-sensiblen Stamm von *P.haemolytica*

C: einem Tylosin-sensiblen und Oxytetracyclin-resistenten Stamm von *P.multocida*

D: einem Tylosin- und Oxytetracyclin-resistenten Stamm von *P.haemolytica*

Tabelle 11 A

		TYLOSIN									
mg/l		64	32	16	8	4	2	1	0,5	N	
OXYTETRACYCLIN	128	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	64	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
	1	-	-	-	-	-	-	+	+	+	
	0,5	-	-	-	-	-	+	+	+	+	
N		-	-	-	-	+	+	+	+	+	

Tabelle 11 B

		TYLOSIN									
		mg/l	64	32	16	8	4	2	1	0,5	N
OXYTETRACYCLIN	128	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	64	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	1	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
	0,5	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
N		-	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabelle 11 C

		TYLOSIN									
mg/l		64	32	16	8	4	2	1	0,5	N	
OXYTETRACYCLIN	128	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	64	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	32	-	-	-	-	-	+	+	+	+	
	16	-	-	-	-	+	+	+	+	+	
	8	-	-	-	-	+	+	+	+	+	
	4	-	-	-	-	+	+	+	+	+	
	2	-	-	-	-	+	+	+	+	+	
	1	-	-	-	-	+	+	+	+	+	
	0,5	-	-	-	-	+	+	+	+	+	
N		-	-	-	-	+	+	+	+	+	

Tabelle 11 D

		TYLOSIN									
mg/l		64	32	16	8	4	2	1	0,5	N	
OXYTETRACYCLIN	128	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	64	-	-	-	-	-	+	+	+	+	
	32	-	-	+	+	+	+	+	+	+	
	16	-	-	+	+	+	+	+	+	+	
	8	-	-	+	+	+	+	+	+	+	
	4	-	-	+	+	+	+	+	+	+	
	2	-	-	+	+	+	+	+	+	+	
	1	-	-	+	+	+	+	+	+	+	
	0,5	-	-	+	+	+	+	+	+	+	
N		-	+	+	+	+	+	+	+	+	

Aus den Tabellen 9, 10, 11 und 12 ist zu ersehen, daß bei keinem der Testkeime indifferente oder gar antagonistische Effekte auftraten; bei allen 4 geprüften Kombinationen konnten - in unterschiedlicher Ausprägung - positive Effekte beobachtet werden, die sich vom einfachen additiven Zusammenwirken bis zum deutlichen Synergismus manifestierten.

In Tabelle 10 C zeigt sich z.B. eine einfache Additionswirkung: der Teststamm von *P.haemolytica*, der von Tylosin allein ab einer Konzentration von 8 mg/l und von Chloramphenicol allein ab 32 mg/l gehemmt wurde, stellte sein Wachstum bereits bei der Hälfte der Konzentrationen beider Wirkstoffe (4 mg/l bei Tylosin und 16 mg/l bei Chloramphenicol) ein, wenn sie in Kombination vorlagen. Dieser Wirkungstyp ist auch aus den Tabellen 10 D, 11 C, 11 D und 12 D ersichtlich.

Ein deutlicher, wenn auch noch nicht signifikanter Synergismus dagegen konnte beispielsweise bei einem Stamm von *P.haemolytica* in Tabelle 11 B beobachtet werden: während dieser Stamm durch die Einzelsubstanzen bei Konzentrationen ab 64 mg/l (Tylosin) bzw. 4 mg/l (Oxytetracyclin) gehemmt wurde, hatten in der Kombination z.B. ein Achtel (= 8 mg/l) der Tylosin-MHK und ein Viertel (= 1 mg/l) der Oxytetracyclin-MHK die gleiche Wirkung; dasselbe bewirkten auch ein 32-stel (= 2 mg/l) der Tylosin-MHK zusammen mit der Hälfte (= 2 mg/l) der OTC-MHK usw..

Während für die Kombination von Lincomycin + Spectinomycin bei allen 16 Testkeimen ähnliche, leicht synergistische Effekte gefunden werden konnten (Tabellen 9), ergaben sich bei den Kombinationen mit Tylosin-Beteiligung (Tabellen 10 und 11) deutliche Unterschiede in der Ausprägung der auch hier stets positiven Effekte, die offensichtlich mit den unterschiedlichen Empfindlichkeiten der einzelnen Stämme gegenüber den beteiligten antibakteriellen Wirkstoffen zusammenhingen.

Die Kombination von Tylosin + Oxytetracyclin (Tabellen 11) zeigte bei der Mehrzahl der Testkeime etwas günstigere Kombinationseffekte als dies bei Tylosin + Chloramphenicol festzustellen war.

Bei der Kombination Chloramphenicol + Oxytetracyclin (Tab. 12) fällt besonders die schon beschriebene Abhängigkeit des Ausprägungsgrades der positiven Kombinationswirkungen von der Empfindlichkeit der Bakterien gegenüber den beiden Komponenten auf.

Verbreitung von Pasteurellen im Nasenschleim gesunder, an Enzootischer Bronchopneumonie erkrankter und nach antibiotischer Behandlung wieder genesener Kälber

Die diesbezüglich in Tabelle 13 aufgelisteten Ergebnisse entstammen ausschließlich den Untersuchungen in den beiden Kälbermastbetrieben I und II.

Insgesamt wurden aus diesen Betrieben von 264 Nasentupferproben 65 (= 24,6%) Stämme von *Pasteurella haemolytica* und 102 (= 38,6%) Stämme von *Pasteurella multocida* isoliert, wobei in 38 Fällen beide Stämme aus einer Nasenschleimprobe nachgewiesen wurden.

Ergebnisse der Erhebungen über Auftreten und Dominanz einzelner, anhand ihres Resistenzmusters klassifizierter Erregerstämme im zeitlichen Verlauf der Durchseuchung zweier Kälbermastbestände

Für jeden der 167 aus den Kälbermastbetrieben isolierten *Pasteurella*-Stämme wurden in Form von MHK-Wert und Hemmhofdurchmesser für die geprüften Antibiotika insgesamt 17 verschiedene Parameter ermittelt, die zusammen für die unterschiedlichen Stämme ein mehr oder weniger typisches "Sensibilitätsprofil" ergaben, anhand dessen versucht wurde, diese Stämme zu klassifizieren und damit in Erfahrung zu bringen, welche der Isolate mit hoher Wahrscheinlichkeit identisch und welche verschieden waren. Dabei wurden Unterschiede von einer Stufe bei den MHK-Werten und von ca. +/- 10 % bei den Hemmhofdurchmessern noch als identisch toleriert.

Die 65 Stämme von *P. haemolytica* konnten so in 10 unterschiedliche Gruppen eingeteilt werden, die mit den Großbuchstaben von (A) bis (K) bezeichnet wurden. Die Gruppe (C) wurde noch weiter unterteilt in die Untergruppen (C1), (C2) und (C3).

Tabelle 13: Verbreitung von Pasteurella haemolytica und Pasteurella multocida im Nasenschleim gesunder und an Enzootischer Bronchopneumonie erkrankter Kälber zweier Mastbestände

Zeitpunkt bzw. Anlaß der Nasentupfer- probenentnahme	Anzahl Tupfer insg., (g/k)*	Anzahl Tupfer Past.- positiv	aus den Past.-positiven Tupfern wurden isoliert P.haem. P.mult. P.h.+P.m. allein allein zusammen			prozentuale Verteilung von P.haem./P.mult.
BESTAND I						
Sofort nach dem Aufstallen	33 (g)	5 (15 %)	1 (20 %)	3 (60 %)	1 (20 %)	33 / 67
Erkrankte vor der Behandlung	47 (k)	40 (85 %)	17 (42 %)	10 (25 %)	13 (33 %)	57 / 43
1 Tag nach Ende der Behandlung	47 (g)	12 (26 %)	2 (17 %)	8 (66 %)	2 (17 %)	29 / 71
5-10 Tage nach Ende der Behandl.	29 (g)	25 (86 %)	4 (16 %)	8 (32 %)	13 (52 %)	45 / 55
Nicht erkrankte Kälber #)	3 (g)	3 (100 %)	-	2	1	25 / 75
BESTAND II						
Sofort nach dem Aufstallen	26 (g)	4 (15 %)	1 (25 %)	3 (75 %)	- -	25 / 75
Erkrankte vor der Behandlung	30 (k)	20 (67 %)	2 (10 %)	16 (80 %)	2 (10 %)	18 / 82
5-10 Tage nach Ende der Behandl.	30 (g)	25 (83 %)	4 (16 %)	15 (60 %)	6 (24 %)	32 / 68
BESTÄNDE I + II						
Sofort nach dem Aufstallen	59 (g)	9 (15 %)	2 (22 %)	6 (67 %)	1 (11 %)	30 / 70
Erkrankte vor der Behandlung	77 (k)	60 (78 %)	19 (32 %)	26 (43 %)	15 (25 %)	45 / 55
5-10 Tage nach Ende der Behandl.	59 (g)	50 (85 %)	8 (16 %)	23 (46 %)	19 (38 %)	39 / 61

*) Tupfer wurden klinisch gesunden (g) bzw. kranken (k) Tieren entnommen

#) Probenentnahme 5 Wochen nach Aufstallung

Die 102 Stämme von *P.multocida* konnten in 21 Gruppen klassifiziert werden; diese wurden mit den Kleinbuchstaben von (a) bis (u) benannt, wobei die Gruppen (a), (b) und (d) noch weiter unterteilt wurden.

Die Häufigkeit, mit der die Stämme der verschiedenen Gruppen im zeitlichen Ablauf einer Mastperiode im Respirationstrakt der Kälber nachgewiesen werden konnte, war unterschiedlich (Tabellen 14 u. 15). Während durch Nasentupferproben unmittelbar nach der Aufstellung ausnahmslos Pasteurellenstämme unterschiedlicher Gruppenzugehörigkeit und in relativ geringer Anzahl isoliert wurden, traten 1 bis 2 Wochen später mit Beginn der enzootischen Erkrankungsphase neben den schon am Anfang nachgewiesenen eine Vielzahl verschiedener anderer Gruppen zum ersten Male auf, wobei bereits eine größere Anzahl von Isolaten gleichen Gruppen zugeordnet werden konnten.

Gegen Ende der Haupt-Erkrankungsphase, als im Nasenschleim sowohl von gesunden als auch von kranken Tieren mit hoher Frequenz große Mengen von Pasteurellen, die in der Regel im Primär-Ausstrich in Reinkultur wuchsen, nachweisbar waren, konnte die Tendenz festgestellt werden, daß bei fortgesetzter Auseinandersetzung der Tiere mit den Erregern jeweils nur wenige Gruppen sich auf die Dauer im Bestand behaupten konnten.

Bei *P.haemolytica* dominierten in BETRIEB II von Beginn an die Stämme der Gruppe (H); in BETRIEB I setzten sich nach einigen Wochen ebenfalls nur noch Vertreter einer Gruppe, der Gruppe (C1) durch. Bei *P.multocida* waren im BETRIEB II gegen Ende der Erkrankungsphase von insgesamt 13 verschiedenen Gruppen nur noch die Keime der Gruppen (i) und (k) nachzuweisen; in BETRIEB I dagegen blieb eine größere Zahl verschiedener Gruppen auch nach dem Ablauf von 5-6 Wochen noch präsent.

Eine auffallende Antibiotika-Resistenz konnte bei den Vertretern der dominierenden Gruppen anhand des Resistenzmusters nicht festgestellt werden; allerdings fanden sich die in den beiden Betrieben eingesetzten antibiotischen Wirkstoffe nicht unter den hier geprüften Substanzen.

Tabelle 14: Ergebnisse der Differenzierung von Pasteurellen aus Nasenschleimproben von Mastkälbern anhand von Resistenzmustern und ihre Darstellung im zeitlichen Verlauf der Isolierung der Keime

BETRIEB I

Kalb-	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7. Woche
Nr.	Ankauf						
190	(*)	(C1,d2)-(*)	(C1)--(b1)	(C2,a2)			
217	(*)	(C1)-(*)	(C1)-(*)	(C1)			
221	(*)		(D)-(*)	(d3)			
254	(*)	(*)-(*)	(C1)-(*)	(d4)	(C1,d1)-(C1)	(C1)	
313	(*)	(D,d2)-(*)		(a2)			
339	(g)			(F)-(*)	(C1,f)		
359	(*)			(d6)-(d3)	(C1,d3)		
360	(*)	(*)-(*)		(d6)-(*)	(e)		
396	(*)	(*)-(*)		(C1,a2)			
408	(*)	(*)-(*)	(E,d3)-(d3)	(C3,d4)			
421	(*)		(d3)-(*)	(c1)--(c1)		(*)	
422	(*)		(C1)-(*)	(C1,a3)			
438	(*)			(C1,a3)-(*)		(*)	
348	(*)					(a1)	
443	(*)		(C1,d3)--(*)	(d1)			
450	(*)		(C1,d3)---(*)	(C1)			
465	(*)		(C1)-(*)	(C2,a2)---(*)	(C1,a1)		
466	(*)		(C1)-(d5)	(d3)-(d3)	(C1,a4)		
471	(*)			(C1)-(C1,d3)	(C1,d1)		
485	(*)	(*)-(*)		(d3)-(G,d3)	(d1)		
486	(*)	(C1)-(*)	(C1)-(*)	(b1)			
494	(A,b1)					(b1)	
496	(*)		(C1)-(*)	(C1,a1)			
504	(*)		(C1,d3)--(*)	(C1,d2)			
540	(*)		(C2)-(F)	(C1,a1)--(b1)	(*)		
543	(*)		(F)-(*)	(C2,b1)-(*)	(C1)		
545	(h)				(C1,a1)		
584	(B)--(*)----	(*)	---				
585	(d1)---(d1)		(d2)---(*)		(C1,d2)---(*)		
605	(*)		(b1)-(*)	(b1)-(*)	(C1,b1)		

Legende siehe Tabelle 15

Tabelle 15: Ergebnisse der Differenzierung von Pasteurellen aus Nasenschleimproben von Mastkälbern anhand von Resistenzmustern und ihre Darstellung im zeitlichen Verlauf der Isolierung der Keime

BETRIEB II (verkürzte Darstellung)

Kalb-	1.	2.	3.	4.	5.	6. Woche
Nr.	Ankauf					
003	(*)	(i)--			(H)	
460	(*)--	(*)--	(i)--	(*)--	(i)	
471	(*)	(*)--	(i)--		(H,i)	
497	(s)--	(*)				
427	(H)--	(H,i)--	(H,i)			
431	(K)---	(i)	(i)--	(H)		
509	(*)	(o)--	(*)--		(H,i)	
600	(l)--	(l)				
636	(*)	(u)--	(i)--	(i)----	(i)	
650	(*)	(*)--	(i)			
697	(i)--	(*)-	(i)			
709	(I)	(i)---	(k)	(*)--	(k)	
749	(*)	(o)--	(i)			
851	(*)--	(n)				
862	(*)	(i)--	(H,k)----		(k)	
863	(*)	(i)				

(): Entnahme einer Nasentupferprobe

(*) : keine Pasteurellen aus der Probe zu isolieren

(H) : ein Stamm mit dem 'Sensibilitätsprofil' 'H' wurde isoliert

(H,i) : aus einer Tupferprobe wurde 1 Stamm von *P.haemolytica* (H) und ein Stamm von *P.multocida* (i) isoliert.

---: das Kalb wurde in dieser Zeitspanne antibiotisch behandelt

Hinweis: nähere Erläuterungen, insbesondere zur Klassifizierung der verschiedenen Bakterienstämme sind den entsprechenden Textstellen (S. 65 ff) zu entnehmen

DISKUSSION

SENSIBILITÄTSBESTIMMUNG

Der Vergleich der im Rahmen der vorliegenden Arbeit ermittelten Minimalen Hemmkonzentrationen mit entsprechenden Angaben aus dem Schrifttum (soweit solche vorliegen) ergibt für einzelne der geprüften Wirkstoffe zum Teil erhebliche Diskrepanzen, deren Ursache wohl weniger in der angewandten Methodik zu suchen ist (es gibt hierfür exakt vorgeschriebene, weitgehend standardisierte Testverfahren) als in der tatsächlichen, zeitlich und regional unterschiedlichen Empfindlichkeit der beteiligten Bakterienstämme, insbesondere der Pasteurellen, die in dieser Beziehung als besonders unzuverlässig gelten (HIRSH u. RUEHL, 1984).

Während Pasteurellen nach Angaben von BURROWS (1980 a) von Amoxicillin-Konzentrationen bis zu 0,25 mg/l vollständig gehemmt werden, belegten die eigenen Untersuchungen bei 8 % der Stämme eine weitgehende Resistenz. Aus entsprechenden Ergebnissen von "Blättchentests" mit Amoxicillin + Clavulansäure geht hervor, daß es sich hier vermutlich um β -Lactamase-bildende Stämme handelte.

Die Angaben von HJERPE u. ROUTEN (1976), wonach durch Neomycin eine Mehrzahl der Pasteurellen bei 16 mg/l (*P.haemolytica*) bzw. 8 mg/l (*P.multocida*) gehemmt werden, wurde in etwa bestätigt. Ähnliche Werte finden sich auch bei BURROWS (1980 a). Für *C.pyogenes* dagegen, wo von denselben Autoren für Neomycin eine Spanne der MHK-Werte zwischen 0,5 und 128 mg/l gefunden wurde, ergaben die eigenen Resultate Konzentrationen von 8 und 16 mg/l zur vollständigen Wachstumshemmung.

Um etwa eine Stufe geringere Hemmkonzentrationen für Pasteurellen als bei HJERPE u. ROUTEN (1976) wurden mit 8 mg/l für Kanamycin gefunden; für *C.pyogenes* lagen die MHK-Werte mit 2 bzw. 4 mg/l erheblich niedriger als bei den genannten Autoren und BURROWS (1980 a).

Die Spectinomycin-Empfindlichkeit von *Pasteurella* spp. wird in den eigenen und den aus dem Schrifttum vorliegenden Untersuchungen mit MHK-Werten zwischen ca. 10 und 40 mg/l (BURROWS, 1980 a und c) ähnlich angegeben. Für *C.pyogenes* dagegen bewirkte im Vergleich zu den Angaben des letztgenannten Autors schon der hundertste Teil (1 mg/l) der Spectinomycin-Konzentration eine fast vollständige Hemmung des Wachstums der geprüften 15 Stämme.

Im Vergleich zu den vorliegenden Untersuchungen, wonach Tylosin den größten Teil der Pasteurellen mit einer Konzentration von 32 mg/l erfaßte, weisen die Berichte von HJERPE u. ROUTEN (1976) und BURROWS (1980 a) um durchschnittlich zwei Konzentrationsstufen höhere MHK-Werte aus, wobei aber übereinstimmend die Werte für *P.haemolytica* etwas höher lagen als die für *P.multocida*. Dagegen spiegelt die MHK-Angabe von AMSTUTZ u. MORTER (1982) mit 25 mg/l für *P.haemolytica* annähernd die eigenen Ergebnisse wider. Auch die Angaben von HJERPE u. ROUTEN (1976), wonach sich die Tylosin-Hemmkonzentrationen für *C.pyogenes* in einem weiten Bereich zwischen 0,1 und 128 mg/l bewegen, konnten weitgehend bestätigt werden; allerdings lagen hier im Gegensatz zur Schriftumsquelle die MHK-Werte für das Gros der geprüften Korynebakterien-Stämme im unteren Bereich.

Im Vergleich zu dem von BURROWS (1980 a) für Lincomycin vorgelegten MHK-Wert von 20 mg/l für Pasteurellen lagen die meisten der hier ermittelten Hemmkonzentrationswerte (von 16 bis 64 mg/l) etwas höher.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, wonach durch Oxytetracyclin-Konzentrationen zwischen 2 und 8 mg/l die Mehrzahl der *Pasteurella*-Stämme gehemmt wurde, findet lediglich bei BURROWS (1980 a) und annähernd bei CHANG u. CARTER (1976) Bestätigung. Dagegen ermittelten andere Untersucher wie HJERPE u. ROUTEN (1976), AMSTUTZ u. MORTER (1982) und ENDRES (1983) Resultate, die diese Werte zum Teil erheblich überstiegen, bis über 128 mg/l für die Mehrzahl der getesteten Keime. Die Oxytetracyclin-Empfindlichkeit von *C.pyogenes* wird dagegen in Schrifttum und eigenen Untersuchungen ähnlich beschrieben.

Die Minimale Hemmkonzentration (MHK) stellt eine unter standardisierten Bedingungen mit hinreichender Genauigkeit reproduzierbare feste Kenngröße für die in-vitro-Sensibilität eines Bakterienstammes gegenüber einem Antibiotikum oder Chemotherapeutikum dar.

Als Bewertungsgrundlage zur Zuordnung der geprüften Stämme in die Kategorien 'resistent', 'mäßig sensibel' und 'sensibel' anhand des Parameters "MHK" werden, wie schon erwähnt, üblicherweise offizielle Grenzwertempfehlungen des Normenausschusses Medizin (1981) oder des amerikanischen National Committee for Clinical Laboratory Standards (1981) herangezogen. Auch für die Beurteilung von Hemmhofdurchmessern bei "Blättchentests" liegen entsprechende Grenzwerte vor, die von den korrespondierenden MHK-Werten durch lineare Regression abgeleitet wurden.

Die Tatsache, daß diese Grenzwertnormen auf der Grundlage der beim Menschen erzielbaren Serumspiegel festgelegt wurden, läßt ihre kritiklose Übernahme als Bewertungsgrundlage für Ergebnisse von Sensibilitätstests in der Veterinärmedizin als sehr fraglich erscheinen, zumal im Humanbereich Dosierungen und Applikationsarten verschiedener antibiotischer Wirkstoffe häufig mit den im tiermedizinischen Bereich üblichen antibiotischen Behandlungsschemata nicht übereinstimmen. Auch leitet sich der Grenzwert 'resistent' in vielen Fällen von denjenigen Serumkonzentrationen eines Chemotherapeutikums ab, der nur durch die von Toxizität oder applikationstechnischen Schwierigkeiten limitierte Höchstdosis erzielt werden kann. Bei Anwendung dieser Grenzwertnormen muß also mit nicht unerheblichen Falschbewertungen gerechnet werden. Die Problematik der Zugrundelegung von Humanwerten geht auch aus verschiedenen kritischen Beiträgen zu diesem Thema aus dem neueren Schrifttum hervor (COX et al., 1981; WOOLCOCK u. MUTIMER, 1983; PRESSCOT u. BAGGOT, 1985).

Weitaus aussagekräftiger dagegen ist der Bezug der ermittelten MHK-Werte zu möglichst Spezies-spezifischen Serumkonzentrationen, die bei Tieren unter Berücksichtigung der üblichen Dosierungen und Applikationsarten durch die einzelnen antibiotischen Wirkstoffe erreicht werden.

In den Abbildungen 1-10 sind die von verschiedenen Autoren ermittelten Serumkonzentrationsverläufe der getesteten antibiotischen Substanzen in Beziehung zu den entsprechend für jeden dieser Wirkstoffe bestimmten MHK-Wert für *Pasteurella* und *C.pyogenes* dargestellt.

Bei der Bewertung dieser Konzentrationsverläufe in bezug auf die geforderten MHK-Spiegel wird ein weiteres Problem offensichtlich: die Frage, in welchem Umfang und wie lange die Serumkonzentrationen des Chemotherapeutikums die MHK-Werte zu übersteigen haben. Nach Aussagen des Normenausschusses Medizin (1981) richtet sich die therapeutische Bewertung der MHK nach den durchschnittlichen Wirkstoffkonzentrationen im Serum in der Mitte des Applikationsintervalls. Im allgemeinen wird jedoch für bakteriostatisch wirksame Arzneimittel ein möglichst ständig die MHK-Marke übertreffender Wirkstoffspiegel empfohlen, für bakterizide Arzneimittel dagegen werden intermittierende Wirkstoffkonzentrationen für ausreichend gehalten (KNIFTON, 1982).

Auch weisen verschiedene Autoren darauf hin, daß durch die in vitro ermittelte MHK eines Chemotherapeutikums häufig dessen tatsächliche antibiotische Aktivität unterschätzt wird, da sie nicht alle antibiotischen Effekte des Wirkstoffes, insbesondere nicht die in vivo häufig bei subinhibitorischen Konzentrationen in Wechselwirkung mit Abwehrfaktoren des Wirtsorganismus nachweisbaren Effekte berücksichtigt (GREENWOOD, 1981; PRESSCOT u. BAGGOT, 1985). Daneben können mit in-vitro-Testmethoden weitere Wirtsfaktoren wie pH-Verschiebungen, Temperaturunterschiede, Proteinbindung und Diffusionsbarrieren wie Fibrinmassen und pyogene Membranen nicht erfaßt werden (SABATH, 1978).

Bei verschiedenen antibiotisch wirksamen Substanzen (darunter auch Penicilline und Tetracycline) können sogenannte "postantibiotische Effekte" festgestellt werden, die aus der Beobachtung abgeleitet wurden, daß das Bakterienwachstum noch für eine längere Zeit nach Abfallen der Wirkstoffkombination unter den MHK-Wert gehemmt bleibt (KORITZ, 1984; POWERS, 1984).

Das Ziel einer antibiotischen Therapie ist naturgemäß das Erreichen einer zur Keimhemmung ausreichenden Wirkstoffkonzentration am Ort der Infektion, also in der Regel in den betroffenen Körpergeweben, beispielsweise der Lunge, und hier besonders im Interstitium, wo sich die Mehrzahl der bakteriellen Infektionen abspielen (KORITZ, 1984).

Es wäre also wünschenswert, die in vitro bestimmten MHK-Werte direkt mit entsprechenden Gewebekonzentrationen der antibakteriellen Wirkstoffe in Beziehung zu setzen und auf dieser Grundlage auch in der Veterinärmedizin Spezies-spezifische Grenzwerte für die Beurteilung von Ergebnissen aus MHK-Bestimmung und "Blättchentest" zu definieren (COX et al., 1981).

Da zumeist vereinfachend davon ausgegangen wird, daß sich Serum- und Gewebespiegel, zumal bei entzündlichen Vorgängen, annähernd gleichen (HJERPE, 1983), stellen die Serumkonzentrationen, da einfacher zu ermitteln, häufig noch die Bewertungsgrundlage dar.

Anhand von pharmakologischen Daten der einzelnen Antibiotika wie Lipidlöslichkeit, Proteinbindung und Ionisierung bei physiologischem pH-Wert kann jedoch auf das Diffusionsvermögen eines Arzneimittels in die Körpergewebe geschlossen werden (POWERS, 1984), wenn auch verschiedene Autoren wie SPITZY (1974) und KORITZ (1984) auf die zeitlich z.T. sehr unterschiedlichen Konzentrationsverläufe in Serum und Gewebe hinweisen.

LIBAL (1985) unternahm den Versuch, anhand von bekannten Serumkonzentrationen bei Rind und Schwein Grenzwerte zur Beurteilung von MHK und "Blättchentest" festzulegen, wobei die erreichbaren Serumspiegel den zu bestimmenden MHK-Grenzwert um das mindestens zweifache übersteigen mußten. Aus ihrer Beschreibung geht jedoch nicht hervor, ob es sich dabei um Maximalspiegel, mittlere oder durchgehende Serumspiegel handelte. Die so bestimmten Grenzwerte erwiesen sich z.T. als deutlich unterschiedlich zu den offiziell (NCCLS, 1981) empfohlenen "breakpoints".

Zur Bewertung der im Rahmen dieser Arbeit ermittelten MHK-Werte der geprüften Antibiotika und Chemotherapeutika für die verschiedenen Erreger erscheint es sinnvoll, diese ebenfalls an den entsprechend beim Rind bzw. Kalb erreichbaren Serum- oder besser noch Gewebespiegeln auszurichten. Als Ausgangswert wird jeweils (wie vom Normenausschuß Medizin (1981) empfohlen) von der in der Mitte eines Applikationsintervalles bei empfohlener Dosierung erreichbaren Wirkstoffkonzentrationen im Serum ausgegangen. Die Ergebnisse dieser Auswertungen sind in Tabelle 16 aufgeführt.

Amoxicillin

Bei einer Amoxicillin-Dosierung von 7 mg/kg KG des Trihydrats (1x tägl., i.m.) ergibt sich bei dieser Verfahrensweise ein Grenzwert zur Beurteilung der in vitro ermittelten MHK-Werte ('MHK-Grenzwert') von 1 mg/l (Abb. 1). Damit werden 92 % der Pasteurella-Stämme und sämtliche Stämme von Corynebacterium pyogenes gehemmt. Aufgrund der außerordentlich raschen bakteriziden Wirkung des Chemotherapeutikums (PUGH, 1977) dürfte in vivo ein noch etwas höherer Grenzwert realistisch sein. Trotz einer Konzentration des Wirkstoffes von nur ca. 30 % (PALMER et al., 1977) der korrespondierenden Serumwerte dürfte sich auch in der Lunge eine ausreichende Wirksamkeit auf die untersuchten Stämme ergeben, zumal Penicilline nach BEECH (1984) eine gute Wirksamkeit in purulenter Umgebung und bei erhöhter Körpertemperatur eine höhere Zellpermeabilität, daneben aber auch ausgeprägte postantibiotische Effekte (KORITZ, 1984) aufweisen. Die Kombination des Amoxicillin mit Clavulansäure könnte eine zusätzliche Wirksamkeit auf bislang resistente β -Lactamase-bildende Varianten erbringen.

Oxacillin

Eine Dosis von 25 mg/kg KG (i.m.) im Abstand von 12 Stunden läßt einen Grenzwert von 0,5 mg/l für Oxacillin ableiten (Abb. 2), obgleich auch hier durch die hohen Anfangsspiegel eine etwas bessere Wirksamkeit angenommen werden kann, wenn auch eine Serumproteinbindung von 70 % (ZIV u. SULMAN, 1972) den Anteil des verfügbaren Wirkstoffes im Blut deutlich reduziert und die Lungenkonzentration mit 30 % eher mäßig ist. Etwa 50 % der Pasteurellen (nur P. multocida) und alle Stämme von C. pyogenes werden unter Zugrundelegung dieses Grenzwertes von Oxacillin gehemmt.

Abb. 1: Amoxicillin-Konzentrationen im Serum gesunder Kälber nach intramuskulärer Applikation verschieden hoher Dosen (nach YEOMAN, 1977) in Beziehung zur MHK von 72 Stämmen von *Pasteurella* spp. und 15 Stämmen von *Corynebacterium pyogenes*

x = ein Stamm von *Pasteurella haemolytica*
 + = ein Stamm von *Pasteurella multocida*
 o = ein Stamm von *Corynebacterium pyogenes*

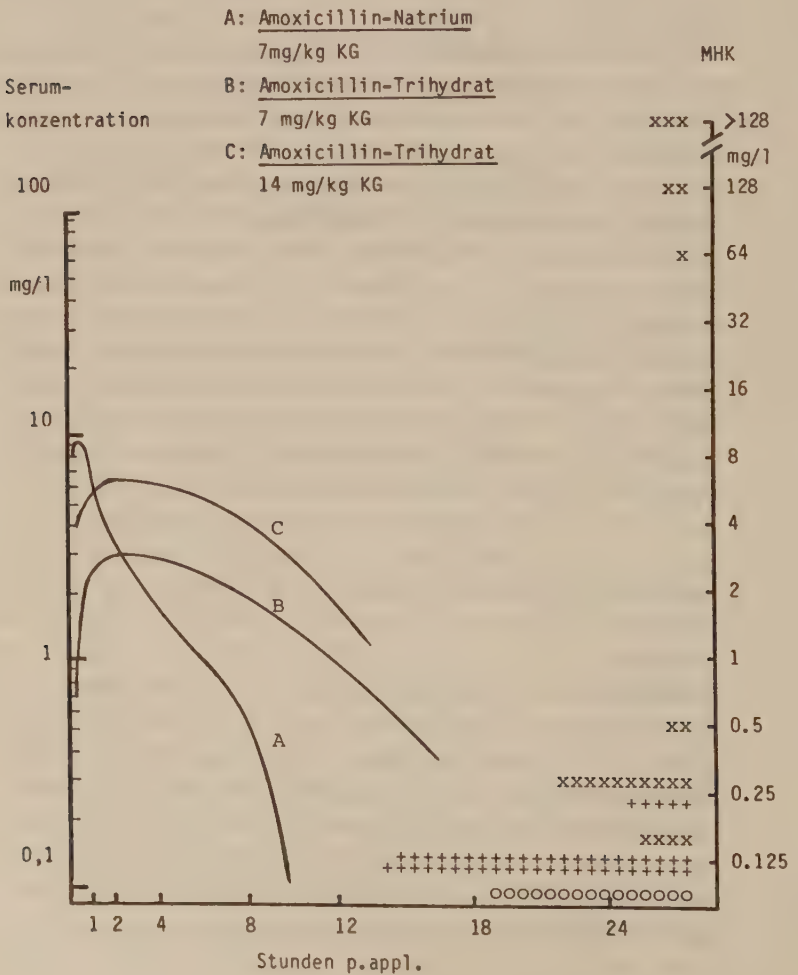
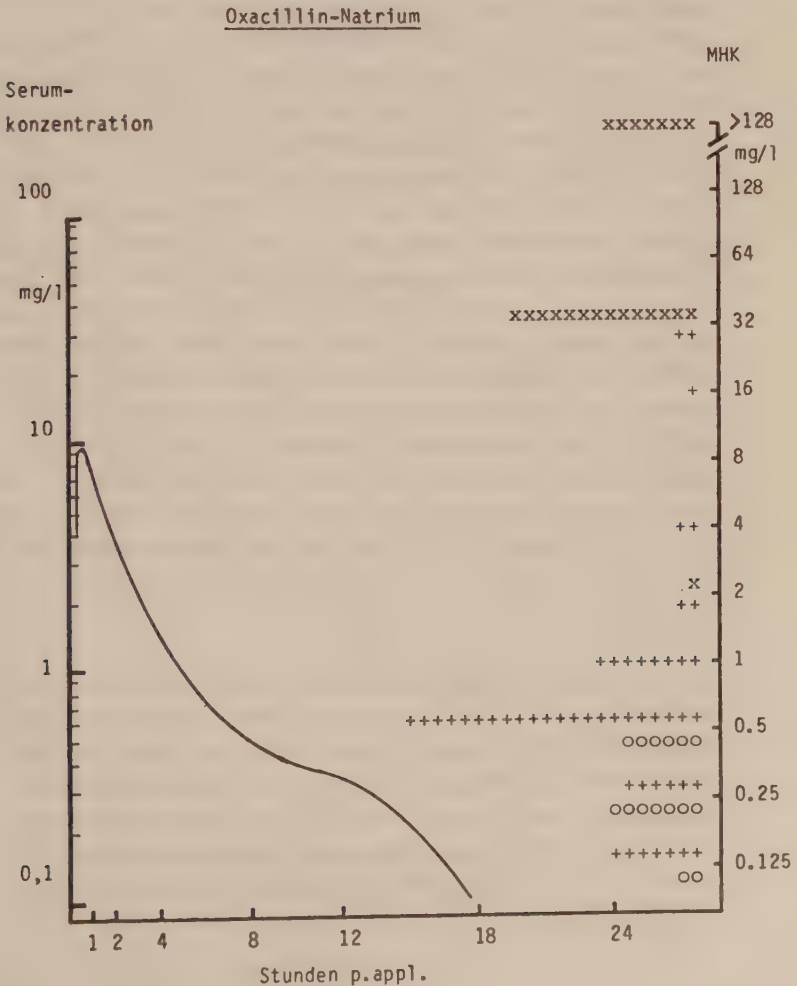


Abb. 2: Oxacillin-Konzentration im Serum gesunder Pferde nach intramuskulärer Applikation von 25 mg/kg KG (nach STOVER, et al., 1981) in Beziehung zur MHK von 72 Stämmen von *Pasteurella* spp. und 15 Stämmen von *Corynebacterium pyogenes*

- x = ein Stamm von *Pasteurella haemolytica*
- + = ein Stamm von *Pasteurella multocida*
- o = ein Stamm von *Corynebacterium pyogenes*



Durch Verkürzung des Applikationsintervalls kann eine Erhöhung der Wirksamkeit gegenüber *Pasteurella* auf ca. 60 % erreicht werden. Bei beiden Penicillinen, besonders aber bei Oxacillin, dessen Halbwertszeit nur etwa 30 Minuten beträgt, könnte eine medikamentelle Ausscheidungsverzögerung (z.B. durch Probenecid) mit dem Ziel einer Verlängerung des effektiven Serumspiegel sinnvoll sein.

Neomycin

Bei intramuskulärer Verabreichung einer Dosis von 12 mg/kg bzw. 22 mg/kg Neomycin-Sulfat im Abstand von 12 Stunden ergibt sich ein 'MHK-Grenzwert' von 4 bzw. 8 mg/l. Dadurch werden 50 % bzw. 80 % der Pasteurellen, nicht jedoch die Stämme von *C.pyogenes* am Wachstum gehindert. Wenn schon eine Dosierung von 22 mg/kg ein hohes toxisches Risiko in sich birgt, erscheint die von HJERPE (1983) geforderte Dosis von 88 mg/kg aus diesem Grund nicht vertretbar, auch wenn dadurch nach den beschriebenen Bewertungskriterien eine 100 %ige Hemmung sämtlicher geprüfter Keime zu erwarten wäre (Abb. 3). Weitere Nachteile des Neomycin sind seine relativ hohe Serumproteinbindung von 50 % und die geringe Gewebeverteilung von maximal 30 %, wodurch keine allzu hohen Lungenspiegel erwartet werden dürfen, obgleich aufgrund der hohen Serum-Anfangswerte und des bakteriziden Wirkungstyps diese Nachteile womöglich wettgemacht werden können. Eine weitere interessante Variante stellt die intratracheale Applikation von Neomycin dar (ZIV, 1982). Es sind dabei zum einen außerordentlich hohe Lungengewebsspiegel zu erwarten, zum anderen wird das Risiko toxischer Nebenwirkungen dank der in diesem Falle möglichen geringeren Dosierung gesenkt.

Kanamycin

Kanamycin-Sulfat, in einer intramuskulären Dosierung von 10 mg/kg im Abstand von 8 Stunden verabreicht, erreicht nach der Hälfte des Dosierungsintervalls einen 'MHK-Grenzwert' von 4 mg/l, wodurch ca. drei Viertel der Pasteurellen und alle 15 geprüften Stämme von *C.pyogenes* gehemmt werden. Eine von HJERPE (1983) vorgeschlagene Dosis von 55 mg/kg (cave: Toxizität!) würde mit einem Grenzwert von 8 mg/l eine 100 %ige Wachstumshemmung bei den Pasteurellen bewirken (Abb. 4).

Abb. 3: Neomycin-Konzentrationen im Serum gesunder Kälber nach intramuskulärer und subkutaner Applikation verschieden hoher Dosen (nach HJERPE u. ROUTEN, 1976; BLACK et al., 1983) in Beziehung zur MHK von 72 Stämmen von *Pasteurella* spp. und 15 Stämmen von *Corynebacterium pyogenes*

x = ein Stamm von *Pasteurella haemolytica*
 + = ein Stamm von *Pasteurella multocida*
 o = ein Stamm von *Corynebacterium pyogenes*

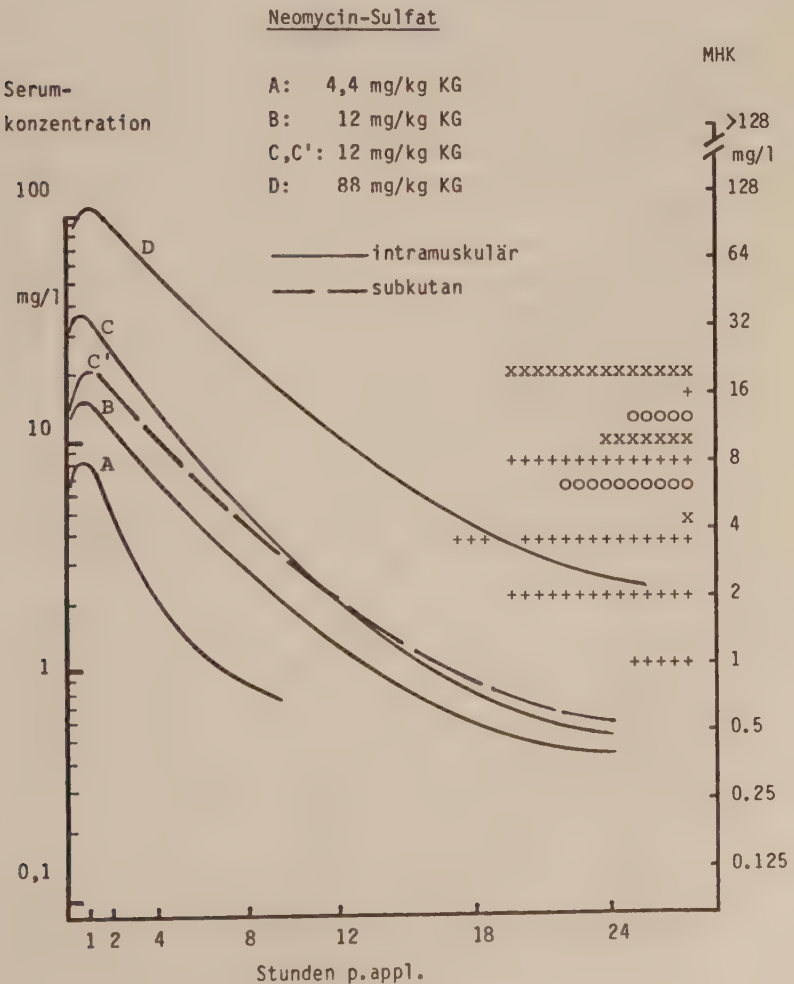
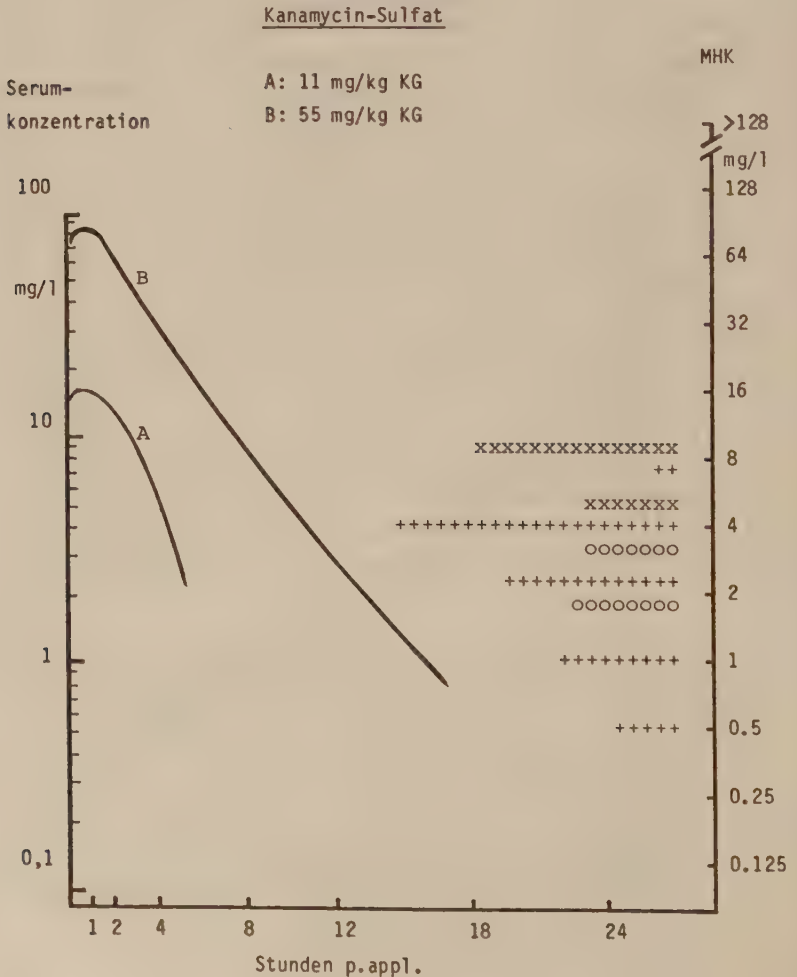


Abb. 4: Kanamycin-Konzentrationen im Serum gesunder Kälber nach subkutaner Applikation verschieden hoher Dosen (nach HJERPE und ROUTEN, 1976) in Beziehung zur MHK von 72 Stämmen von *Pasteurella* spp. und 15 Stämmen von *Corynebacterium pyogenes*

x = ein Stamm von *Pasteurella haemolytica*
+ = ein Stamm von *Pasteurella multocida*
o = ein Stamm von *Corynebacterium pyogenes*



Gewebeverteilung und bakterizide Eigenschaften gleichen denen des Neomycin; ebenso könnte hier die intratracheale Applikation vorteilhaft sein (ZIV, 1982), obwohl bei der im Vergleich zum Neomycin geringeren Toxizität dieses Antibiotikums auch die parenterale Applikation gebräuchlich ist.

Spectinomycin

Bei intramuskulärer Verabreichung von 20 mg/kg im Abstand von 8 Stunden läßt sich für Spectinomycin ein Grenzwert von 8 mg/l ableiten (Abb. 5). Bei dieser Konzentration werden zwar alle Stämme von *C.pyogenes*, jedoch nur 8 % der Pasteurellen gehemmt. Die Tatsache jedoch, daß das Gros der Keime ab einer Konzentration von 16 mg/l empfindlich wäre und bei Spectinomycin die toxischen Nebenwirkungen der Aminoglycoside nicht auftreten, läßt es als durchaus empfehlenswert erscheinen, durch Erhöhung der Dosis auf 30-40 mg/kg auch die resistenteren Bakterienstämme mit zu erfassen. Dieser Vorschlag würde sich auch mit der Aussage von LIBAL (1985) decken, die ebenfalls auf der Basis von Serumspiegeln beim Rind (Dosierung: 33 mg/kg; nach HJERPE, 1983) einen Grenzwert von 16 mg/l bestimmte. Der Effekt wäre eine 97 %ige Wachstumshemmung bei den in dieser Arbeit geprüften Pasteurellen, zumindest im Serum. Bei einem Lungengewebe-/Serum-Koeffizienten von ca. 0,25 (PILLOUD, 1983) und des nur bakteriostatischen Wirkungstyps sind trotz eines relativ geringen Proteinbindungsverhaltens von 6 % (ZIV u. SULMAN, 1972) in der Lunge kaum Wirkstoffkonzentrationen zu erwarten, die die Schwelle von 16 mg/l über eine hinreichend lange Zeitspanne überschreiten.

Tylosin

Für Tylosin wird die täglich einmalige intramuskuläre Applikation in einer Dosis von 10 mg/kg empfohlen. Wie aus Abb. 6 zu ersehen ist, werden dadurch bestenfalls zwei Drittel der Korynebakterien über einige Stunden am Wachstum gehindert, nicht jedoch die Pasteurellen. Verschiedene Autoren empfehlen daher höhere Dosen wie z.B. 20 mg/kg (ZIV u. SULMAN, 1973) oder 44 mg/kg (HJERPE, 1983). Damit lassen sich nach der Hälfte des Applikationsintervalls Grenzwerte von 0,5 bzw. 1 mg/l erreichen. Während ersterer einen weiteren Stamm von *C.pyogenes* erfaßt, hemmt der zweite Grenzwert die drei empfindlichsten Pasteurella-Keime (= 4 %).

Abb. 5: Spectinomycin-Konzentrationen im Serum gesunder Rinder nach intramuskulärer oder intravenöser Applikation einer Dosis von 20 mg/kg KG (nach ZIV u. SULMAN, 1973) in Beziehung zur MHK von 72 Stämmen von *Pasteurella* spp. und 15 Stämmen von *Corynebacterium pyogenes*

x = ein Stamm von *Pasteurella haemolytica*
 + = ein Stamm von *Pasteurella multocida*
 o = ein Stamm von *Corynebacterium pyogenes*

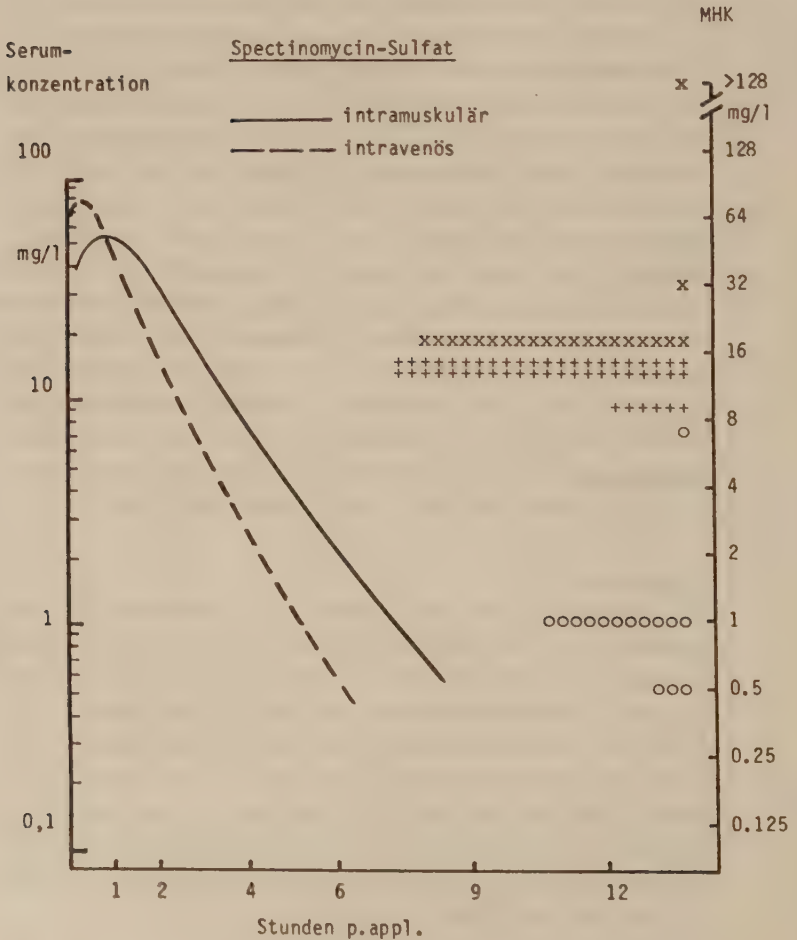
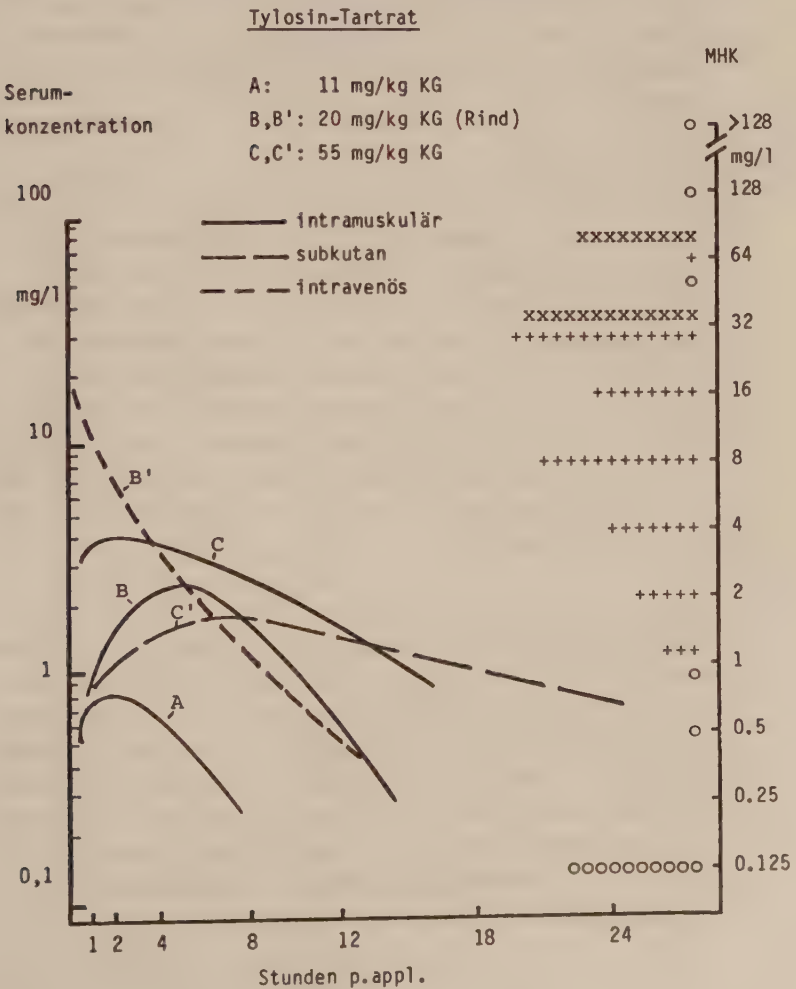


Abb. 6: Tylosin-Konzentrationen im Serum gesunder Kälber und Rinder nach intramuskulärer, subkutaner oder intravenöser Applikation verschieden hoher Dosen (nach HJERPE u. ROUTEN, 1976; nach ZIV u. SULMAN, 1973) in Beziehung zur MHK von 72 Stämmen von *Pasteurella* spp. und 15 Stämmen von *Corynebacterium pyogenes*

x = ein Stamm von *Pasteurella haemolytica*
 + = ein Stamm von *Pasteurella multocida*
 o = ein Stamm von *Corynebacterium pyogenes*



Da die mit Tylosin im Lungengewebe erreichbaren Konzentrationen das 5- bis 16-fache derjenigen im Serum betragen sollen (BURROWS, 1980 a; VAN DUYN u. FOLKERTS, 1979), erniedrigt sich die Resistenzquote rechnerisch auf ca. 63 %, allerdings nur bei Zugrundelegung der höchsten angegebenen Dosierung.

Eine interessante Einsatzmöglichkeit des Tylosin in Form der intratrachealen Applikation bei Kälbern führt wiederum ZIV (1982) an: nach Verabreichung von 50 mg/kg Tylosin-Base erreichte er Lungengewebsspiegel, die ca. 12 Stunden lang über 10 mg/kg lagen. Allerdings wäre auch dann noch mit einer Resistenzquote von 63 % zu rechnen. Zudem tritt bei Tylosin bei niedrigeren pH-Werten wie in entzündetem, purulentem oder nekrotischen Gewebe ein Wirksamkeitsverlust auf.

Spiramycin

Die einmal tägliche intramuskuläre Verabreichung von 50 mg/kg Spiramycin läßt für dieses Antibiotikum einen Grenzwert von 2 mg/l ableiten. Dadurch werden zwar drei Viertel der Stämme von *C.pyogenes* gehemmt, keiner der Vertreter dagegen von *Pasteurella* spp. (Abb. 7). SCHIFFERLI et al. (1983 b) berichten zwar von enormen Wirkstoffkonzentrationen im Lungengewebe (das 25- bis 60-fache der korrespondierenden Serumwerte), zitieren aber DORR et al.(1980) mit der Vermutung, daß auch in der Lunge wie im Serum ein größerer Teil inaktiv in Proteinbindung vorliegt. Daneben ist die Wirksamkeit von Spiramycin schon bei neutralem pH-Wert deutlich reduziert.

Lincomycin

Eine intramuskuläre Dosis von 10 mg/kg, im Abstand von 12 Stunden verabreicht, führt bei Lincomycin zu einem 'MHK-Grenzwert' von 2 mg/l (Abb. 8). Dadurch ergeben sich die gleichen Resistenzverhältnisse wie beim Spiramycin (*Pasteurella* spp.: 100 %, *C.pyogenes*: 27 %); Lincomycin erreicht jedoch nur die 1,5 -fachen Lungengewebsspiegel im Vergleich zu den entsprechenden Serumkonzentrationen (BURROWS, 1980 a). Wie beim Spiramycin bestätigt sich damit das bekanntermaßen auf grampositive Keime beschränkte Wirkungsspektrum.

Abb. 7: Spiramycin-Konzentration im Serum gesunder Kälber nach intramuskulärer Applikation einer Dosis von 50 mg/kg KG (nach SCHIFFERLI et al., 1981 a) in Beziehung zur MHK von 72 Stämmen von *Pasteurella* spp. und 15 Stämmen von *Corynebacterium pyogenes*

- x = ein Stamm von *Pasteurella haemolytica*
+ = ein Stamm von *Pasteurella multocida*
o = ein Stamm von *Corynebacterium pyogenes*

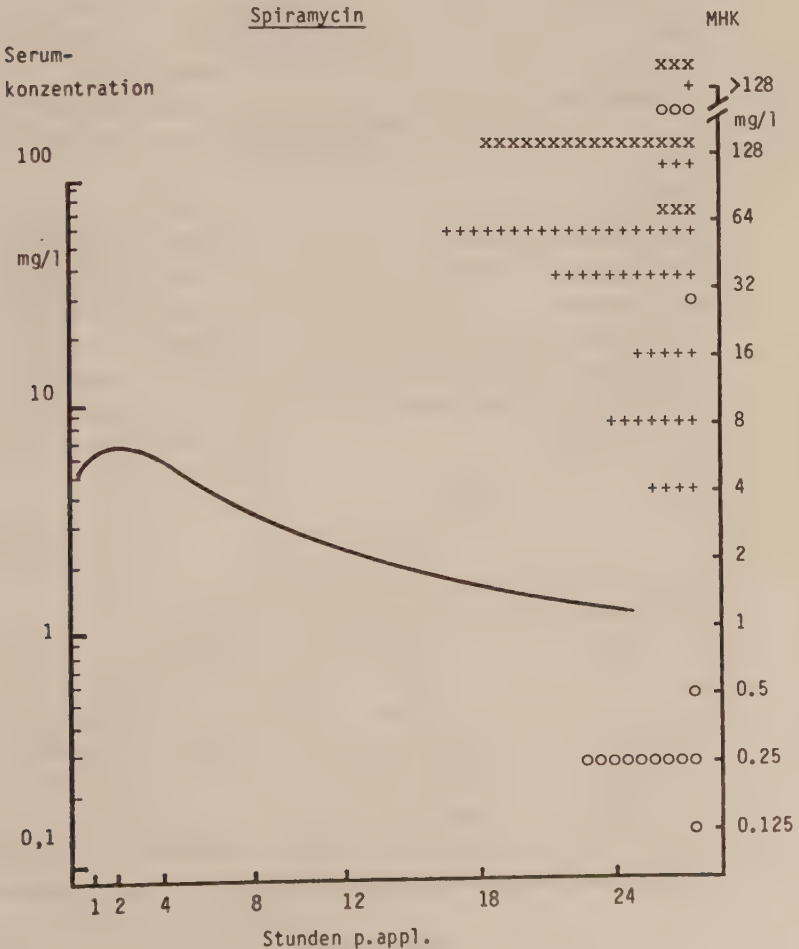
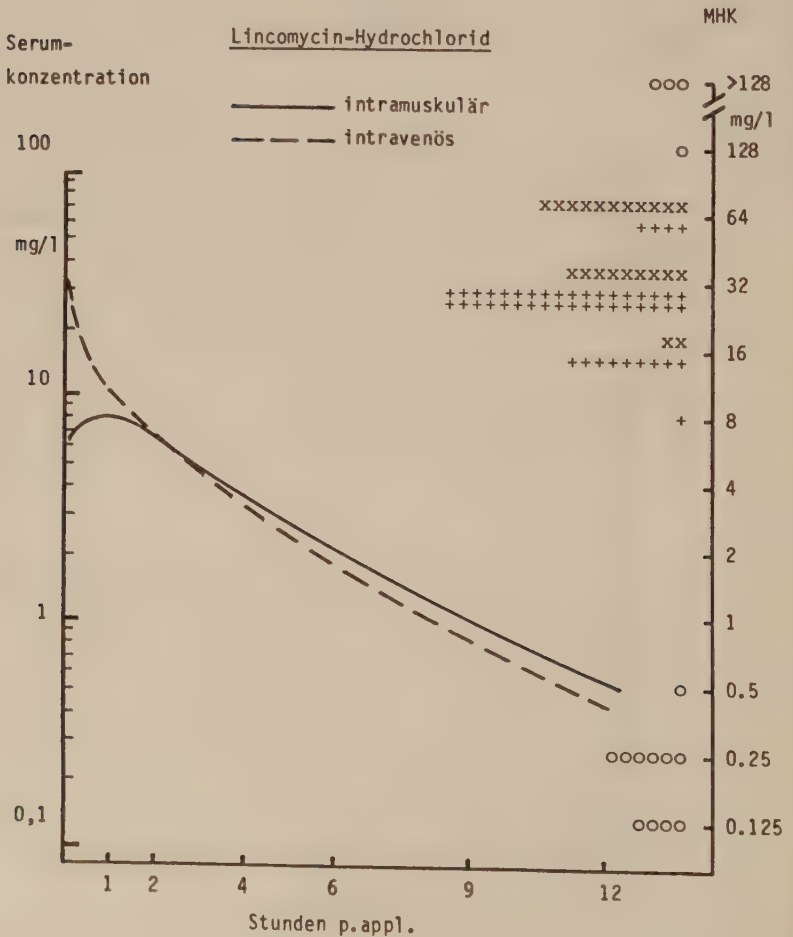


Abb. 8: Lincomycin-Konzentrationen im Serum gesunder Kälber nach intramuskulärer oder intravenöser Applikation einer Dosis von 10 mg/kg KG (nach BURROWS, 1980 a und 1983) in Beziehung zur MHK von 72 Stämmen von *Pasteurella* spp. und 15 Stämmen von *Corynebacterium pyogenes*

x = ein Stamm von *Pasteurella haemolytica*
+ = ein Stamm von *Pasteurella multocida*
o = ein Stamm von *Corynebacterium pyogenes*



Oxytetracyclin

Bei täglich einmaliger Applikation von OTC-Hydrochlorid ist 12 Stunden p.a. sowohl bei intravenöser als auch intramuskulärer, wie auch annähernd bei subkutaner Injektion ein Grenzwert von 2 mg/l erreichbar (Abb. 9). Damit werden 37,5 % der Pasteurellen und 33 % der Korynebakterien am Wachstum gehindert. In der Lunge werden etwa die doppelten Konzentrationswerte erwartet (AMES et al., 1983), wodurch sich die relative Anzahl empfindlicher Pasteurellen auf 55 % erhöhten würde.

Eine Hemmung von 90 % der Pasteurella-Stämme im Lungengewebe über eine Dauer von 12 Stunden ließe sich dagegen bei intratrachealer Applikation von 10 mg OTC pro kg KG erreichen; es sollen dabei konstante Lungengewebsspiegel von ca. 100 mg/kg erzielt werden (ZIV, 1982). Daneben konnte auch für OTC ein postantibiotischer Effekt nachgewiesen werden (KORITZ, 1984).

Nach intramuskulärer Verabreichung von 20 mg des OTC-Dihydrat-Langzeitpräparates pro kg KG wird nach der Hälfte des Mindest-Dosierungsintervalls, nach 36 Stunden, lediglich eine Konzentration von 1,5 mcg/ml im Serum erzielt (Abb. 10). Nurmehr 4 % der Pasteurellen werden durch diese Konzentration am Wachstum gehindert. Zudem erreicht die OTC-Dihydrat-Konzentration in der Lunge nur annähernd die Werte des korrespondierenden Serumspiegels (TOUTAIN u. RAYNAUD, 1983).

Bewertung

Zusammenfassend ergibt sich für die Sensibilität bzw. Resistenz der geprüften antibakteriellen Wirkstoffe folgendes Bild:

Die Stämme von Pasteurella spp. erwiesen sich
als sehr häufig sensibel für Amoxicillin,
als häufig sensibel für Kanamycin und - mit Einschränkungen -
für Neomycin (Toxizität) und Spectinomycin (hohe Dosierung),
als häufig resistent gegenüber Oxytetracyclin und Oxacillin,
als stets resistent gegenüber Tylosin, Spiramycin und Lincomycin.

Abb. 9: Oxytetracyclin-Konzentrationen im Serum gesunder Kälber nach intramuskulärer, subkutaner oder intravenöser Applikation einer Dosis von 11 mg/kg KG (nach HJERPE u. ROUTEN, 1977) in Beziehung zur MHK von 72 Stämmen von *Pasteurella* spp. und 15 Stämmen von *Corynebacterium pyogenes*

x = ein Stamm von *Pasteurella haemolytica*
+ = ein Stamm von *Pasteurella multocida*
o = ein Stamm von *Corynebacterium pyogenes*

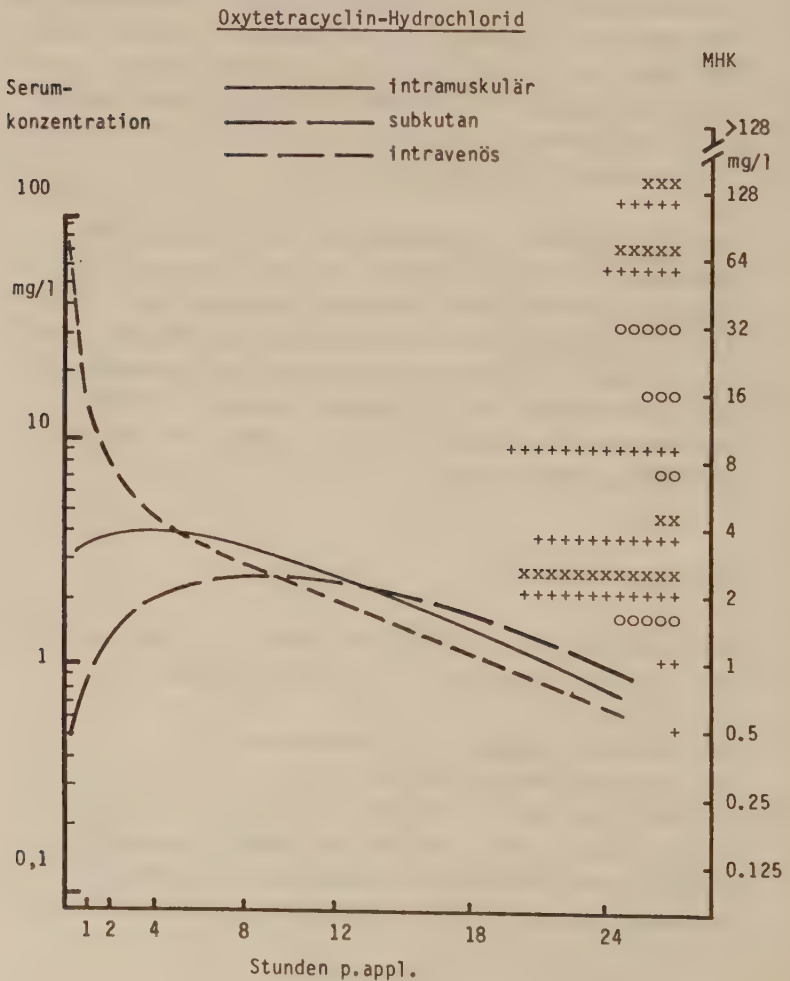
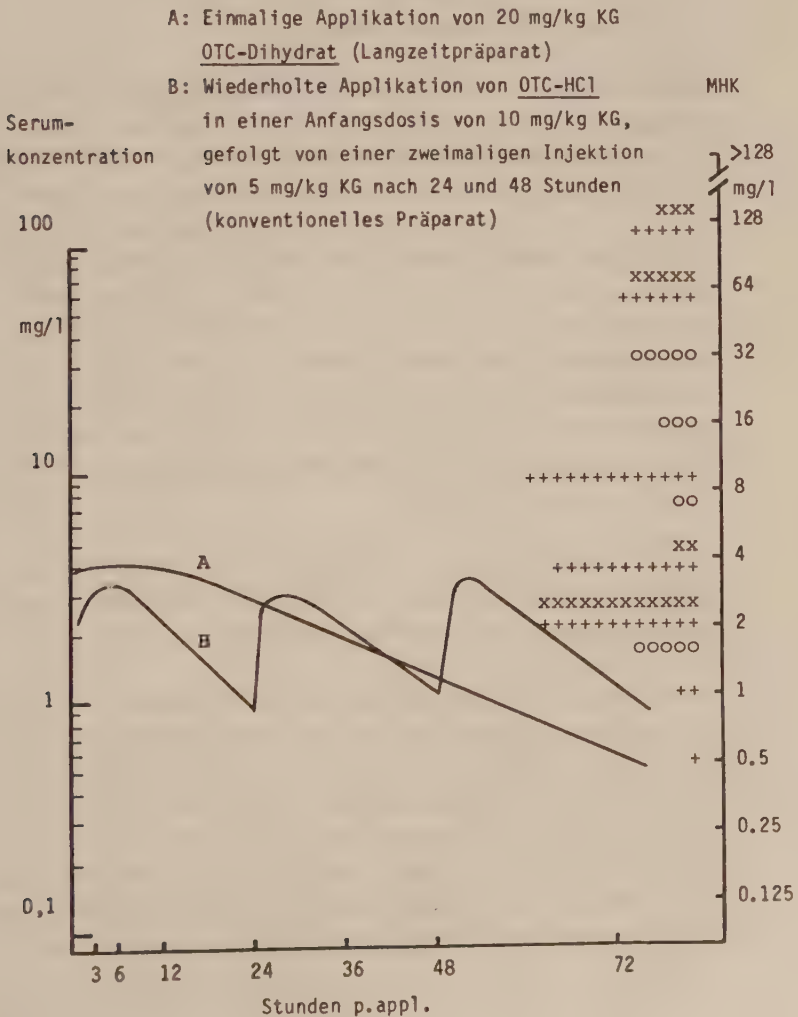


Abb. 10: Oxytetracyclin-Konzentrationen im Serum gesunder Kälber nach intramuskulärer Applikation verschiedener Formulierungen (nach TOUTAIN u. RAYNAUD, 1983) in Beziehung zur MHK von 72 Stämmen von *Pasteurella* spp. und 15 Stämmen von *Corynebact. pyogenes*

x = ein Stamm von *Pasteurella haemolytica*
 + = ein Stamm von *Pasteurella multocida*
 o = ein Stamm von *Corynebacterium pyogenes*



Die Ergebnisse decken sich somit weitgehend mit den entsprechenden Beurteilungen von HJERPE u. ROUTEN (1976) in den Fällen von Neomycin, Kanamycin und Tylosin. Für Oxytetracyclin ermittelten die Amerikaner etwas günstigere Werte.

Die 15 Stämme von *Corynebacterium pyogenes* erwiesen sich als stets sensibel für Amoxicillin, Oxacillin, Kanamycin und Spectinomycin,
als häufig sensibel für Spiramycin, Lincomycin und Tylosin,
als häufig resistent gegenüber Oxytetracyclin,
als stets resistent gegenüber Neomycin.

Die Übertragung von in-vitro-Sensibilitätsbestimmungen auf die Verhältnisse in vivo ist aufgrund der vielen Unbekannten, die sich aus der Komplexität des Wechselspiels Bakterium - Antibiotikum - Organismus ergeben und einer in-vitro-Einbeziehung nicht zugänglich sind, "eher eine Kunst als eine Wissenschaft", wie es in einer der vielen mit diesem Thema befaßten Veröffentlichungen beschrieben wird. In der Tat ist die derzeitige Verfahrensweise der Grenzwertfindung, auch in der Veterinärmedizin, unbefriedigend. So ignoriert die Zugrundelegung von Serumspiegeln, noch dazu humanmedizinischer Herkunft, bei Infektionskrankheiten lokaler Ausprägung wie z.B. der Enzootischen Bronchopneumonie die teilweise (z.B. Macrolide) großen Unterschiede der Verteilungskinetik in Serum und Gewebe.

Auch existieren derzeit nur sehr wenige Berichte über Untersuchungen am erkrankten Tier; die damit befaßten Veröffentlichungen zeigen z.T. deutliche Unterschiede zum gesunden Organismus auf.

Eine realistische Beurteilung von labormäßig anhand standardisierter Testverfahren ermittelten Sensibilitätsparametern kann nur durch den Kliniker erfolgen, der unter Berücksichtigung von Sitz und Typ der Erkrankung, der Konstitution des Patienten, der Pharmakokinetik und Toxikologie des einzusetzenden Arzneimittels und, nicht zuletzt, dank seiner Erfahrung das zu vermeiden hilft, was WOOLCOCK u. MUTIMER (1983) unter dem Stichwort 'antibiotische Sensibilitätsprüfung' provozierend hinzufügen: "caeci caecos ducentes?".

Tabelle 16: Ergebnisse der MHK-Grenzwertbestimmung für verschiedene antibakterielle Wirkstoffe nach den beim Rind erzielbaren Serumkonzentrationen und daraus abgeleitete Resistenzquoten für 22 Stämme von *P.haemolytica*, 50 Stämme von *P.multocida* und 15 Stämme von *C.pyogenes*

Chemotherapeutikum	Dosierung (mg/kg)	Appl.- art	Appl.- Intervall (Stunden)	MHK-Grenzwert (mg/l)		Anteil sensible/resistente Stämme (%)				Quotient Lungenkonz./ Serumkonz.
				sensibel ≤	resistent ≥	P.spp.	P.haem.	P.mult.	C.pyog.	
Amoxicillin	7	i.m.	24	1	2	92 / 8	73 / 27	100 / 0	100 / 0	0,30
Oxacillin *)	25	i.m.	12	0,5	1	49 / 51	0 / 100	70 / 30	100 / 0	0,30
Neomycin	12	i.m.	12	4	8	50 / 50	5 / 95	70 / 30	0 / 100	0,25 - 0,30
"	22	i.m.	12	8	16	79 / 21	37 / 63	98 / 2	0 / 100	"
"	88	i.m.	12	32	64	100 / 0	100 / 0	100 / 0	100 / 0	"
Kanamycin	10	i.m.	8	4	8	76 / 24	32 / 68	96 / 4	100 / 0	0,20 - 0,25
"	55	i.m.	8	8	16	100 / 0	100 / 0	100 / 0	100 / 0	"
Spectinomycin	20	i.m.	8	8	16	8 / 92	0 / 100	12 / 88	100 / 0	0,25 - 0,30
"	33	s.c.	8	16	32	97 / 3	91 / 9	100 / 0	100 / 0	"
Tylosin	11	i.m.	24	n.b.	n.b.	0 / 100	0 / 100	0 / 100	67 / 33	5 - 16
"	20	i.m.	24	0,5	1	0 / 100	0 / 100	0 / 100	73 / 27	"
"	55	i.m.	24	1	2	4 / 96	0 / 100	6 / 94	80 / 20	"
Spiramycin	50	i.m.	24	2	4	0 / 100	0 / 100	0 / 100	73 / 27	25 - 60
Lincomycin	10	i.m.	12	2	4	0 / 100	0 / 100	0 / 100	73 / 27	1,50
OTC-HCl	11	i.m./s.c.	24	2	4	37 / 63	54 / 46	21 / 79	33 / 67	2,00
OTC-Dihydrat	20	i.m./s.c.	72	1	2	4 / 96	0 / 100	6 / 94	0 / 100	0,95

*) Serumspiegelwerte stammen vom Pferd / n.b.: nicht bestimmbar

PRÜFUNG VON WIRKSTOFFKOMBINATIONEN

Aus dem Ergebnis der Prüfung des Kombinationseffekts von zwei antibiotisch wirksamen Substanzen in 4 verschiedenen Mischpräparaten mit Hilfe der Agar-Verdünnungsmethode im Schachbrettverfahren läßt sich bei allen 4 getesteten Wirkstoffpaaren eine in der Regel zumindest additive Wechselwirkung erkennen (Tabellen 9, 10, 11 u. 12). Sie beschränkten sich jedoch in der Mehrzahl der Fälle auf 1 bis 2 Verdünnungsstufen pro Wirkstoff; ein 'signifikanter' Synergismus (WATERWORTH, 1978) war bei keiner der Kombinationen auszumachen.

Für Lincomycin und Spectinomycin ergaben sich bei allen Testkeimen sehr ähnliche Wachstumsmuster auf dem Schachbrett, die sich als leichter Synergismus interpretieren lassen.

Dagegen fiel bei den beiden Kombinationen mit Tylosin-Beteiligung auf, daß bei den Prüfstämmen, die Tylosin-resistent und Chloramphenicol- bzw. OTC-sensibel waren, ein sehr viel deutlicherer synergistischer Effekt zu beobachten war als bei umgekehrter Konstellation, also Tylosin-Sensibilität und Chloramphenicol- bzw. OTC-Resistenz; hier traten diese Effekte praktisch nicht auf, ebenso wenig bei den entsprechenden Kombinationen von Chloramphenicol und OTC. Eine Erklärung dafür könnte in der sehr schwachen antibiotischen Wirksamkeit des Tylosin gegenüber den Pasteurellen liegen.

Eine andere auffallende Beobachtung war, daß bei der Prüfung der Stämme, die für beide Komponenten empfindlich waren, in den drei letztgenannten Kombinationen ein z.T. deutlicher Synergismus zu sehen war; waren dagegen die Teststämme gegen beide Wirkstoffe resistent, waren die Effekte nahezu indifferent. Diese Beobachtung konnte von GEDEK (1985) auch bei ähnlichen Untersuchungen mit euterpathogenen Erregern gemacht werden. Sie bedeutet, daß bei schlecht empfindlichen Keimen, bei denen ein positiver Kombinationseffekt wünschenswert wäre, dieser nicht eintritt, wohl aber bei empfindlicheren Keimen, die aber ohnehin schon durch eine der verwendeten Komponenten allein gehemmt würden.

Da sich die beschriebenen positiven Kombinationseffekte nur in einigen wenigen Konzentrationsverhältnissen der beiden Komponenten auswirken, diese aber in vivo am Ort der gewünschten Wirkung bestenfalls nur über kurze Zeit anzutreffen sind, muß davon ausgegangen werden, daß ihre klinische Relevanz gering ist, zumal die beiden Anteile üblicherweise nicht einzeln dosiert werden, sondern in einem vorgegebenen, fixen Mischungsverhältnis zur Anwendung kommen.

VERBREITUNG VON PASTEURELLEN IM NASENSCHLEIM VON KÄLBERN

Die Ergebnisse dieser in Tabelle 13 aufgelisteten Untersuchungen waren in mancher Hinsicht überraschend, so auch in der Übereinstimmung vieler Resultate im Vergleich der beiden Mastbetriebe.

Von den Kälbern, bei denen bereits bei der Aufstallung Pasteurellen isoliert werden konnten, erkrankte ein Teil einen Tag später, der andere Teil - in Betrieb I waren das 2 Kälber - erkrankte überhaupt nicht. Es ist anzunehmen, daß die gesund gebliebenen sich schon vor der Einstellung mit dem Erreger auseinander gesetzt hatten und diesen noch in größerer Anzahl im oberen Respirationstrakt beherbergten, während die anderen sich bereits in der Inkubationszeit im Stadium der raschen Keimvermehrung befanden. Auch v. BUCHHOLZ (1985) konnte in einem Kälbermastbetrieb bei 2 von 18 neu zugekauften, gesunden Kälbern Pasteurellen im Nasenschleim nachweisen.

Beachtenswert ist auch der hohe Anteil Pasteurellen-haltiger Tupferproben von den 5-10 Tage nach Absetzen der antibiotischen Behandlung untersuchten, gesunden Kälbern. Er lag höher als der entsprechende Anteil bei akut erkrankten Tieren vor der Behandlung.

Die Tatsache, daß während des Höhepunkts und gegen Ende des enzootischen Krankheitsgeschehens, an dem ca. 90 % der Kälber beteiligt waren, aus den Tupferproben in vielen Fällen im Primärausstrich Reinkulturen beider Keimarten gezüchtet werden konnten, belegt die enorm hohe Keimdichte im Bestand zu dieser Zeit.

Es erscheint dann nicht verwunderlich, daß auch in allen drei gesund gebliebenen Kälbern von Betrieb I zu diesem Zeitpunkt ebenfalls Pasteurellen gefunden wurden.

Die Ergebnisse zeigen auffallende Parallelen zu den schon zitierten Berichten von HOERLEIN et al. (1961) und von JONES u. WEBSTER (1984). Die von FRANK (1984) und CUMMINGS (1984) beschriebene vorherrschende Rolle von *P. haemolytica* im Respirationstrakt beim Ausbruch der Erkrankung konnte durch die vorliegenden Untersuchungen nur in Betrieb I bestätigt werden, ansonsten wurden Stämme von *P. haemolytica* in geringerer Anzahl isoliert.

Aus der Zusammenfassung der Ergebnisse ergibt sich folgendes Bild: In der Gruppe der neu zugekauften Kälber befinden sich bereits einige Tiere, die Pasteurellen in größerer Anzahl beherbergen; inwieweit diese Keime auch bei den anderen Tieren latent im Nasenraum vorkommen, läßt sich, wie THOMSON (1981) nachweist, nur anhand von Tupferproben nicht sicher beurteilen. Die verschiedenen Bakterienstämme verbreiten sich im Bestand und führen bei Vorhandensein weiterer belebter und unbelebter Stressoren bei empfänglichen Kälbern ohne ausreichende Immunität zum Ausbruch der Erkrankung. Durch antibiotische Behandlung und körpereigene Abwehrmechanismen wird der Erreger zurückgedrängt, siedelt sich aber nach dem Ende der Behandlung bei entsprechender Keimdichte wieder im oberen Respirationstrakt an, um von dort nach Ende der Erkrankungsperiode durch die "normale" Bakterienflora der Schleimhaut langsam zurückgedrängt zu werden. Dieser Bewertung entspricht auch die Vermutung von FRANK u. SMITH (1983), wonach die Kälber sich schon in frühem Alter mit Pasteurellen infizieren und diese als Teil ihrer "normalen" Nasenschleimhaut-Flora mit sich führen. Erst bei Erkrankungen oder anderen Stress-Situationen erfolgt eine rasche Vermehrung zur vorherrschenden Keimart im Respirationstrakt mit Besiedelung der tieferen Luftwege. Offenbar sind Pasteurellen in der Rinderpopulation so weit verbreitet, daß jedes Tier sich früher oder später mit dem Erreger auseinanderzusetzen hat, mit dem Ergebnis einer guten Immunität, deren Entwicklung durch entsprechende Maßnahmen des betrieblichen Managements und durch immunprophylaktische Maßnahmen unterstützt werden sollte.

AUFTRETEN UND DOMINANZ UNTERSCHIEDLICHER PASTEURELLA-STÄMME WÄHREND EINES MASTDURCHGANGES

Die in den Tabellen 14 u. 15 zusammengefassten Ergebnisse der Klassifizierung der aus beiden Mastbeständen isolierten Stämme aufgrund ihres 'Sensibilitätsprofils' lassen deutlich eine Häufung der Erkrankungen um die 3. bis 5. Woche in Bestand I bzw. um die 2. bis 3. Woche in Bestand II erkennen. In Bestand I stand der plötzliche Ausbruch der enzootischen Erkrankungsphase offensichtlich in ursächlichem Zusammenhang mit einer schwül-heißen Witterungsperiode.

Die Verteilung der verschiedenen Erregergruppen unter den Kälbern läßt erkennen, daß, vor allem im Betrieb I, ein reger Austausch von Keimen zwischen den Tieren stattfand, der u.a. auch dazu führte, daß, wie schon beschrieben, einzelne Keimgruppen sich gegen die "Konkurrenz" anderer behaupteten und gegen Ende der Erkrankungsphase eine dominierende Rolle spielten. Jedoch scheint dieses "Konkurrenzverhalten" nur unter Keimen der gleichen Art (z.B. zwischen verschiedenen Stämmen von *P.multocida*) aufzutreten, während *P.multocida* und *P.haemolytica* zusammen außerordentlich häufig aus der gleichen Tupferprobe isoliert werden konnten.

Da es gegen Ende der Enzootie vor allem die wiedergenesenen, klinisch gesunden Kälber waren, die sich als Träger der dominierenden Keimgruppen erwiesen, ist anzunehmen, daß diese Gruppen nach beendeter immunologischer Auseinandersetzung mit dem Wirtsorganismus für diesen ihre Pathogenität verloren hatten und bereits ein Teil der "normalen" Keimflora der Nasenschleimhaut darstellten und in dieser Funktion womöglich das Festsetzen anderer, für das Tier pathogenerer Stämme verhinderten.

Daß Pasteurellen nicht nur im Respirationstrakt von Kälbern anzutreffen sind, beweisen zwei aus dem äußeren Gehörgang zweier Kälber mit Otitis externa isolierte Stämme (*P.haemolytica* und *P.multocida*). Interessanterweise wurde in zur gleichen Zeit beiden Tieren entnommenen Nasentupferproben auch Pasteurellen isoliert, die jedoch in beiden Fällen einem anderen Stamm angehörten.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die Sensibilität von 22 Stämmen von *Pasteurella haemolytica*, 50 Stämmen von *Pasteurella multocida* und 15 Stämmen von *Corynebacterium pyogenes* gegenüber verschiedenen Antibiotika und Chemotherapeutika durch Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) und mit Hilfe der Agar-Diffusionsmethode ("Blättchentest") *in vitro* untersucht.

Die geprüften Bakterienstämme wurden über Nasentupferproben oder Lungengewebسابstriche aus dem Respirationstrakt von Kälbern und Jungrindern aus verschiedenen landwirtschaftlichen Betrieben Südbayerns isoliert, die an Enzootischer Bronchopneumonie erkrankt oder in deren Folge zu Tode gekommen waren.

Durch Vergleich mit den beim Rind üblicherweise erzielbaren Serumkonzentrationen und unter Berücksichtigung der pharmakologischen Eigenschaften der antibakteriellen Wirkstoffe wurden Grenzwerte für die Interpretation der in den Tabellen 4, 5 und 6 aufgeführten Ergebnisse der MHK-Bestimmung beim Rind festgelegt, mit deren Hilfe die *in-vitro*-Ergebnisse auf die Verhältnisse *in vivo* übertragen und eine Aussage über Sensibilität bzw. Resistenz der geprüften Keime gemacht wurde.

Pasteurella haemolytica und *Pasteurella multocida* erwiesen sich als sehr häufig empfindlich für Amoxicillin, als häufig empfindlich für Kanamycin und - mit Einschränkungen - für Neomycin und Spectinomycin, als häufig resistent gegenüber Oxacillin und Oxytetracyclin und als stets resistent gegenüber Tylosin, Spiramycin und Lincomycin.

Corynebacterium pyogenes erwies sich als stets empfindlich für Amoxicillin, Oxacillin, Kanamycin und Spectinomycin, als häufig empfindlich für Tylosin, Spiramycin und Lincomycin, als häufig resistent gegenüber Oxytetracyclin und als stets resistent gegenüber Neomycin.

2. Eine gleichzeitige Prüfung der Wirksamkeit verschiedener Kombinationen zweier antibakterieller Wirkstoffe (Chloramphenicol + Tylosin, Oxytetracyclin + Tylosin, Chloramphenicol + Oxytetracyclin, Lincomycin + Spectinomycin) gegenüber verschiedenen Stämmen von *Pasteurella* im "checkerboard"-Agar-Verdünnungsverfahren ergab nur dann leichte synergistische Effekte, wenn der jeweilige Teststamm für beide Komponenten sensibel war; bei Resistenz gegenüber beiden Wirkstoffen traten diese Effekte nicht auf.
3. Bei der Untersuchung von Nasentupferproben von Kälbern zweier Mastbetriebe wurden bei 15 % der neu eingestellten, klinisch gesunden Tiere Pasteurellen nachgewiesen, bei akut an enzootischer Bronchopneumonie erkrankten Tieren in 78 % der Fälle, bei wieder klinisch gesunden Kälbern unmittelbar nach dem Absetzen der antibiotischen Behandlung in 26 % der Fälle, 5-10 Tage später fanden sich wiederum bei 85 % der Rekonvaleszenten Pasteurellen im Nasenschleim.
4. Die Klassifizierung der in diesen beiden Betrieben isolierten Pasteurellen anhand ihrer MHK-Werte und Hemmhofdurchmesser im "Blättchentest" ergab für jeden Bestand verschiedene Gruppen von anscheinend identischen Stämmen gleichen Resistenzmusters, deren Auftreten und Häufigkeit im zeitlichen Verlauf der Durchseuchung der Bestände aufgezeigt wurde. Dabei konnte festgestellt werden, daß eine zu Beginn der enzootischen Erkrankungsphase festgestellte Vielfalt unterschiedlicher Keimgruppen in der Regel gegen Ende durch die Dominanz weniger Gruppen von Keimen gleichen Resistenzmusters abgelöst wurde.

S U M M A R Y

Minimum inhibitory concentrations of Amoxicillin, Oxacillin, Neomycin, Kanamycin, Spectinomycin, Tylosin, Spiramycin, Lincomycin and Oxytetracycline for Pasteurella haemolytica, Pasteurella multocida and Corynebacterium pyogenes of bovine origin.

1. The sensitivity of 22 strains of *Pasteurella haemolytica*, 50 strains of *Pasteurella multocida* and 15 strains of *Corynebacterium pyogenes* to various antibiotics and chemotherapeutics was tested in vitro by determining the minimal inhibitory concentrations (MIC) and by using the agar diffusion method ('disk method').

The strains of bacteria tested were isolated from the respiratory tract of calves and young cattle via nasal swab samples or lung tissue swabs. The animals originated from different farms in Southern Bavaria and had fallen ill with enzootic bronchopneumonia or had died in its course.

Breakpoints for interpreting the results of the MIC determination in cattle as shown in table 4, 5 and 6 were laid down by comparing the MIC values with the serum concentrations usually achieved in cattle and by taking into account the pharmacological nature of the drugs. Thus, the in vitro results could be transferred to in vivo conditions and a statement on the sensitivity respectively resistance of the bacteria examined was feasible.

Pasteurella haemolytica and *Pasteurella multocida* proved to be very often sensitive to Amoxicillin, often sensitive to Kanamycin and - with reservations - to Neomycin and Spectinomycin, frequently resistant to Oxacillin and Oxytetracycline, and always resistant to Tylosin, Spiramycin and Lincomycin.

Corynebacterium pyogenes proved to be always sensitive to Amoxicillin, Oxacillin, Kanamycin and Spectinomycin, frequently resistant to Oxytetracycline and always resistant to Neomycin.

2. A simultaneous test of the effectiveness of various combinations of two drugs (Chloramphenicol + Tylosin, Oxytetracycline + Tylosin, Chloramphenicol + Oxytetracycline, Lincomycin + Spectinomycin) against different strains of *Pasteurella* in the checkerboard agar titration method only revealed slight synergistic effects if the individual strain tested was sensitive to both components; if it was resistant to both drugs these effects did not occur.
3. *Pasteurellae* were isolated from nasal swab samples taken in two bull fattening units in 15 % of the newly stabled clinically healthy animals and in 78 % of the animals acutely affected with enzootic bronchopneumonia. Immediately after termination of the antibacterial treatment *Pasteurellae* were found in 26 % of the clinically recovered calves. 5 to 10 days later, *Pasteurellae* reappeared in the nasal mucus of 85 % of the reconvalescent animals.
4. The classification of the strains of *Pasteurella* - isolated from these two units - on the basis of their MIC values and inhibition zone sizes in the disk diffusion method resulted in different groups of apparently identical strains with the same pattern of antibiotic sensitivity for the cattle of each unit. The appearance and frequency of these different groups was displayed in the course of the enzootic in the two units. It was found that the variety of different groups of bacteria detected at the beginning of the enzootic was usually replaced by a few dominant groups consisting of bacteria with the same pattern of antibiotic sensitivity towards the end.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ANON. (1985):
Bovine respiratory disease.
Vet. Rec. 116, 79-80
2. AMES, T.R., V.L. LARSON, u. C.M. STOWE (1983):
Oxytetracycline concentrations in healthy and diseased calves.
Am. J. vet. Res. 44, 1354-1357
3. AMES, T.R., R.J.F. MARKHAM, J. OPUDA-ASIBO, J.R. LEININGER
u. S.K. MAHESWARAN (1985):
Pulmonary response to intratracheal challenge with
Pasteurella haemolytica and Pasteurella multocida.
Can. J. comp. Med. 49, 395-400
4. AMSTUTZ, H.E., R.L. MORTER u. C.H. ARMSTRONG (1982):
Antimicrobial resistance of strains of Pasteurella
haemolytica isolated from feedlot cattle.
Bov. Pract. 17, 52-55
5. BAGGOT, J.D. (1980):
Distribution of antimicrobial agents in normal and diseased
animals.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 176, 1085-1090
6. BEECH, J. (1984):
Therapeutic strategies involving antimicrobial treatment
of the lower respiratory tract in large animals.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 185, 1199-1201

7. BEVILL, R.F. u. W.G. HUBER (1977):
Chemotherapy of microbial, fungal and viral diseases.
in: JOHNES, L.M., N.H. BOOTH u. L.E. MACDONALD (Hrsg.):
Veterinary Pharmacology and Therapeutics.
Ames, Iowa State University Press, S. 859-983
8. BLACK, W.D., J.D. HOLT u. G.D. GENTRY (1983):
Pharmacokinetic study of Neomycin in calves following
intravenous and intramuscular administration.
Can. J. vet. Med. 47, 433-435
9. BLOBEL, H., J. BROCKLER, K.K. BAXI u. A. AMEND (1985):
Eigenschaften von Pasteurellen aus Atemwegserkrankungen
vom Rind.
Tierärztl. Umsch. 40, 860-864
10. BOOTHBY, J.T., D.E. JASPER, J.G. ZINKL, C.B. THOMAS u.
J.D. DELLINGER (1983):
Prevalence of mycoplasmas and immune responses to
Mycoplasma bovis in feedlot calves.
Am. J. vet. Res. 44, 831-838
11. BREEZE, R.G., L.H. LAUERMAN, J.A. SCHMITZ u. R.A. MAGONIGLE
(1980):
Evaluation of a long acting oxytetracycline for treatment
of Pasteurella pneumonia in calves.
Bov. Pract. 15, 96-98
12. BUCHHOLZ, A.v. (1985):
Minimale Hemmkonzentrationen von Ampicillin, Cefoperazon,
Chlortetracyclin, Gentamycin, Polymyxin B, Trimethoprim,
Sulfaäthoxyipyridazin, Sulfadimidin/Sulfathiazol, Trimetho-
prim/Sulfathiazol/Sulfadimidin und Trimethoprim/Sulfadoxin
für Pasteurella haemolytica, Pasteurella multocida und
Corynebacterium pyogenes boviner Herkunft.
München, Univ., Veterinärmed. Fak., Diss.

13. BURROWS, G.E. (1980 a):
Systemic antibacterial drug selection and dosage.
Bovine Pract. 15, 103-110
14. BURROWS, G.E. (1980 b):
Aminocyclitol antibiotics.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 176, 1280-1281
15. BURROWS, G.E. (1980 c):
Pharmacotherapeutics of Macrolides, Lincomycins and Spectinomycin.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 176, 1072-1076
16. BURROWS, G.E. (1980 d):
Therapeutic considerations in the use of antibacterials.
Bovine Pract. 15, 99-102
17. BURROWS, G.E., P.B. BARTO, B. MARTIN u. M.L. TRIPP (1983):
Comparative pharmacokinetics of antibiotics in newborn calves: Chloramphenicol, Lincomycin and Tylosin.
Am. J. vet. Res. 44, 1053-1057
18. BUSHBY, S.R.M. u. G.H. HITCHINGS (1968):
Trimethoprim, a Sulfonamide potentiator.
Brit. J. Pharmacol. 33, 72-90
19. CARTER, G.R. (1954):
Observations on the pathology and bacteriology of shipping fever in Canada.
Can. J. comp. Med. 18, 359-364
20. CARTER, R.G. (1973):
Pasteurella.
in: CARTER, G.R. (Hrsg.):
Diagnostic Procedures in Veterinary Microbiology.
Charles C. Thomas Publishers, Springfield, S. 61-65

21. CHANG, W.H. u. R.G. CARTER (1981):
Multiple drug resistance in *Pasteurella multocida* and
Pasteurella haemolytica from cattle and swine.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 169, 710-712
22. CHO, H.J., J.G. BOHAC, W.D.G. YATES u. H. BIELEFELDT-OHMANN
(1984):
Anticytotoxin activity of bovine sera and body fluids
against *Pasteurella haemolytica* A1 cytotoxin.
Can. J. comp. Med. 48, 151-155
23. CLARK, C., D.G. ADDIS, J.R. DUNBAR, D.D. HINMAN u.
G.P. LOFGREEN (1974):
Oxytetracycline blood serum levels studies in healthy,
pneumonic and recovered cattle.
Vet. Med. Small Anim. Clin. 69, 1542-1546
24. CONFER, A.W., R.J. PANCIERA, R.W. FULTON, M.J. GENTRY u.
J.A. RUMMAGE (1985):
Effect of vaccination with live or killed *Pasteurella*
haemolytica on resistance to experimental bovine
pneumonic pasteurellosis.
Am. J. vet. Res. 46, 342-346
25. COX, H.U., D.G. LUTHER, S.S. NEWMAN u. A.F. ROY (1981):
Comparison of antibiograms determined by disk diffusion
and microdilution methods for selected gram-negative
bacilli.
Am. J. vet. Res. 42, 546-551
26. CROWELL, W.A., T.J. DIVERS, T.D. BYARS, A.E. MARSHALL,
K.E. NUSBAUM u. L. LARSEN (1981):
Neomycin toxicosis in calves.
Am. J. vet. Res. 42, 29-34
27. CUMMINGS, J.M. (1984):
Report on the North American symposium on bovine
respiratory disease.
Proc. 16th Ann. Conv. Amer. Assoc. Bov. Pract., 103-112

28. DAVIDSON, J.N. u. J.G. BABISH (1982):
Clinical use of odds ratios in selecting antimicrobial
therapy for bovine *Pasteurella pneumonia*.
Am. J. vet. Res. 43, 922-923
29. DIRKSEN, G. (1981 a):
Probleme der Erkennung, Unterscheidung und Behandlung der
enzootischen Bronchitiden und Pneumonien des Rindes.
Prakt. Tierarzt 62, collegium vet., 30-33
30. DIRKSEN, G. (1981 b):
Fragen der Arzneimittelanwendung bei Mastkälbern
und -rindern.
Prakt. Tierarzt 62, 945-953
31. DIRKSEN, G. u. M. STÖBER (1982):
Ursachen von Mißerfolgen bei der Behandlung der
Enzootischen Bronchopneumonie des Rindes.
Prakt. Tierarzt 63, collegium vet., 104-112
32. DORR, A., C. FRUTIGER, D. LIOR, M. PILLOUD, T. SCHLATTER,
P. TSCHUDI u. H.J. SCHATZMANN (1980):
Die Bedeutung der Pharmakokinetik für die Dosierung in
der Chemotherapie.
Schweiz. Arch. Tierheilk. 122, 307-322
33. EISENBERG, G.H. u. D.C. CAVANAUGH (1974):
Pasteurella.
in: LENETTE, E.H., E.H. SPAULDING u. I.P. TRUANT (Hrsg.):
Manual of Clinical Microbiology. 2. Aufl.
Am. Soc. Microbiol., Washington, D.C., S. 246-249
34. ENDRES, A. (1983):
Minimale Hemmkonzentrationen von Oxytetracyclin, Penicillin G, Chloramphenicol, Erythromycin, Sulfamethiazin und Sulfadoxin-Trimethoprim für *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida* und *Corynebacterium pyogenes* boviner Herkunft.
München, Univ., Veterinärmed. Fak., Diss.

35. FAGERBERG, D.J. u. C.L. QUARLES (1979):
Antibiotic resistance and its transfer.
in: Antibiotic feeding. Antibiotic resistance and
alternatives.
American Hoechst Corporation, 1979, S. 31-43
36. FALES, W.H., L.H. SELBY, J.J. WEBBER, L.J. HOFFMANN,
L.D. KINTER, S.L. NELSON, R.B. MILLER, J.G. THORNE,
J.T. MCGINITY u. D.K. SMITH (1982):
Antimicrobial resistance among *Pasteurella* spp. recovered
from Missouri and Iowa cattle with bovine respiratory
disease complex.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 181, 477-479
37. FEDERSPIL, P., A. KOCH, M. SCHEDLER u. R. HOFMANN (1984):
Klinische und pharmakokinetische Untersuchungen mit
Augmentan im HNO-Bereich.
1. Augmentan i.v. Symposium, München
38. FILION, L.G., P.J. WILSON, H. BIELEFELDT-OHMANN, L.A. BABIUK
u. R.G. THOMSON (1984):
The possible role of stress in the induction of pneumonic
pasteurellosis.
Can. J. comp. Med. 48, 268-274
39. FORTH, W., D. HENSCHLER u. W. RUMMEL (1980):
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
Bibliographisches Institut, Mannheim, Wien, Zürich
40. FRANK, G.H. (1984):
Bacteria as etiologic agents in bovine respiratory disease
in: R.W. LOAN (Hrsg.):
Bovine Respiratory Disease. A Symposium.
Texas A&M University Press, S. 347-362
41. FRANK, G.H. (1985):
Serotype-specific resistance to nasal colonization by
Pasteurella haemolytica in cattle.
Am. J. vet. Res. 46, 2245-2248

42. FRANK, G.H. u. P.C. SMITH (1983):
Prevalence of *Pasteurella haemolytica* in transported calves.
Am. J. vet. Res. 44, 981-985
43. GEDEK, W. (1985):
Persönliche Mitteilung vom 18. Oktober
44. GIBBS, H.A., E.M. ALLAN, A. WISEMAN u. I.E. SELMAN (1984):
Experimental production of bovine pneumonic pasteurellosis
Res. vet. Sci. 37, 154-166
45. GREENWOOD, D. (1981):
In vitro veritas? Antimicrobial susceptibility tests and their clinical relevance.
J. Infect. Dis. 144, 380-385
46. GREY, C.L. u. R.G. THOMSON (1971):
Pasteurella haemolytica in the tracheal air of calves.
Can. J. comp. Med. 35, 121-128
47. HEGNER, D. (1979):
Grundlagen der Therapie mit Antibiotika.
Prakt. Tierarzt 60, collegium vet., 67-69
48. HENRY, C.W. (1984):
Shipping fever pneumonia: a new look at an old enemy.
Vet. Med. Small Anim. Clin. 79, 1200-1206
49. HIRSH, D.C. u. W.W. RUEHL (1984):
A rational approach to the selection of an antimicrobial agent.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 185, 1058-1061
50. HIRSH, D.C., L.D. MARTIN u. K.R. RHOADES (1985):
Resistance plasmids of *Pasteurella multocida* isolated from turkeys.
Am. J. vet. Res. 46, 1490-1493

51. HJERPE, C.A. (1979):

A comparison of serum antibiotic concentrations achieved in calves with intratracheal administration of Procaine Penicillin G, Ampicillin Trihydrate, Tylosin, Oxytetracycline, Chloramphenicol, Chloramphenicol Sodium Succinate, Dihydrostreptomycin Sulfate and Neomycin Sulfate with those achieved with intravenous, intramuscular and subcutaneous administration.
Bovine Pract. 14, 18-26

52. HJERPE, C.A. (1983):

Systemic antimicrobial therapy in beef cattle: pharmacologic and therapeutic considerations.
Proc. 15th Ann. Conv. Amer. Assoc. Bov. Pract., 122-126

53. HJERPE, C.A. u. T.A. ROUTEN (1976):

Practical and theoretical considerations concerning treatment of bacterial pneumonia in feedlot cattle, with special reference to antimicrobial therapy.
Proc. 9th Ann. Conv. Amer. Assoc. Bov. Pract., 94-140

54. HOERLEIN, A.B., S.P. SAXENA u. M.E. MANSFIELD (1961):

Studies on shipping fever of cattle.
II. Prevalence of Pasteurella species in nasal secretions from normal calves and calves with shipping fever.
Am. J. vet. Res. 22, 470-472

55. HOJBJERG, A. (1983):

Enzootic pneumonia in calves.
Bovine Pract. 18, 68-72

56. HOJBJERG, A. (1984):

Forsøg med profylaktisk oral behandling af pneumoni hos indkøbte kalve med Linco-Spectin Vet. oploseligt pulver.
Dansk Vet. Tidsskr. 67, 14-17

57. JAWETZ, E. (1975):

Synergism and antagonism among antimicrobial drugs.
West. J. Med. 123, 87-91

58. JENKINS, W.L. (1984):
Concurrent use of corticosteroids and antimicrobial drugs
in the treatment of infectious diseases in large animals.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 185, 1145-1149
59. JENKINS, W.L. (1985):
Clinical pharmacology of antibacterials used in bacterial
bronchopneumonia in cattle. Part 1 and Part 2.
Vet. Med. Small Anim. Clin. 80, 264-268 und 327-330
60. JONES, C.D.R. u. A.J.F. WEBSTER (1984):
Relationships between counts of nasopharyngeal bacteria,
temperature, humidity and lung lesions in veal calves.
Res. vet. Sci. 37, 132-137
61. KAEMMERER, K. u. M. KIETZMANN (1982):
Untersuchungen über die Kinetik von Sulfonamidkombinationen
bei Ratte, Kalb und Schwein.
Zentralbl. Veterinärmed. A. 29, 779-790
62. KADEL, W.L. M.M. CHENGAPPA u. C.E. HERREN (1985):
Field-trial evaluation of Pasteurella vaccine in preconditioned
and nonpreconditioned lightweight calves.
Am. J. vet. Res. 46, 1944-1948
63. KAHL, D. u. W. HOFMANN (1985):
Bronchoskopie beim Rind.
2. Mitteilung: Gewinnung und Untersuchung von Tracheal-
und Bronchialsputenproben bei gesunden Rindern.
Tierärztl. Umsch. 40, 589-592
64. KEEFE, T.J. (1977):
Toxicology studies with Amoxicillin.
Vet. Med. Small Anim. Clin. 72 (Suppl.), 739-743
65. KNIFTON, A. (1982):
Pharmacokinetics of antibacterials in calves.
Vet. Rec. 111, 49-52

66. KNIGHT, H.D., S.K. HIETALA u. S. JANG (1980):
Antibacterial treatment of abscesses.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 176, 1095-1098
67. KORITZ, G.D. (1984):
Relevance of peak and trough concentrations to
antimicrobial drug therapy.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 185, 1072-1075
68. KREISNER, M. u. M. KIETZMANN (1983):
Beitrag zur Pharmakokinetik von Chloramphenicol, Tylosin
und Prednisolon in Kombinationspräparaten.
Zentralbl. Veterinärmed. A. 30, 121-128
69. KOHNEL, S. u. H.D. GRÜNDER (1985):
Vergleichende Untersuchungen über die prophylaktische
Wirkung der Interferoninducer Bayferon, Imuresp P und
B.S.K. bei der Enzootischen Bronchopneumonie der
Jungrinder.
Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 92, 379-382
70. LAIRMORE, M.D., A.F. ALEXANDER, B.E. POWERS, W.B. MILISEN,
A.E. MCCHESENEY u. T.S. SPRAKER (1984):
Oxytetracycline-associated nephrotoxicosis in feedlot
calves.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 185, 793-795
71. LIBÁL, M.C. (1985):
Comparison of minimal inhibitory concentration and disk-
diffusion antimicrobial sensitivity testing of bacterial
pathogens isolated from food animals.
Am. J. vet. Res. 46, 1200-1205
72. LINGGI, T. u. R. WYLER (1985):
Das bovine respiratorische Synzytialvirus als Erreger von
Respirationstrakterkrankungen des Rindes: Eine klinische
und seroepidemiologische Untersuchung in der Schweiz.
Schweiz. Arch. Tierheilk. 127, 651-659

73. MADSEN, B. (1982):
Behandling af luftvejslidelser hos kalve med Lincocin
Vet. inj..
Dansk Vet. Tidsskr. 65, 670-672
74. MAGWOOD, S.E., D.A. BARNUM u. R.G. THOMSON (1969):
Nasal bacterial flora of calves in healthy and in
pneumonia-prone herds.
Can. J. comp. Med. 33, 237-243
75. MARKHAM, R.J.F. u. B.N. WILKIE (1980):
Interaction between *Pasteurella haemolytica* and bovine
alveolar macrophages: cytotoxic effect on macrophages and
impaired phagocytosis.
Am. J. vet. Res. 41, 18-22
76. MAYR, A. G. EISSNER u. B. MAYR-BIBRACK (1984):
Pasteurellosen.
in: Handbuch der Schutzimpfungen in der Tiermedizin.
1. Aufl.
Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg, S. 823-833
77. MÖLLE, G. (1983):
Untersuchungen beim Rind zum Verhalten von Arzneimitteln
in Abhängigkeit von Art und Ort der Applikation.
Berlin, Freie Univ., Fachber. Veterinärmed. Diss.
78. MORTER, R.L. u. H.E. AMSTUTZ (1983):
Effect of Levamisole on respiratory disease in feedlot
cattle.
Bovine Pract. 18, 79-81
79. NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS (1981):
Performance standards for antimicrobial disk susceptibility
tests.
Methods for antimicrobial susceptibility test for bacteria
that grows aerobically
Nat. Comm. Clin. Lab. Stand., Villanova, PA, 19085

80. NATTERMANN, H. u. F. HORSCH (1976):
Chemotherapeutikaresistenz bei *Corynebacterium pyogenes*.
Monatsh. Veterinärmed. 31, 441-446
81. NORMENAUSSCHUSS MEDIZIN IM DEUTSCHEN INSTITUT FÜR NORMUNG
e.V. (1981):
Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration nach der Agar-
Verdünnungsmethode, DIN 58940.
Agar-Diffusionstest, DIN 58940.
Beuth Verlag GmbH, Berlin
82. NOUWS, J.F.M. u. G. ZIV (1977):
Tissue distribution and residues of Tylosin in normal and
emergency slaughtered dairy cows and calves.
Arch. Lebensmittelhyg. 28, 92-94
83. OSE, E.E. (1976):
Synergistic action of Tylosin and Oxytetracycline against
bovine *Pasteurella* isolates.
Vet. Med. Small Anim. Clin. 71, 92-95
84. OTTEN, H., M. PLEMPER u. W. SIEGENTHALER (1975):
Antibiotikafibel. 4. Aufl.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
85. PALMER, G.H., R.J. BYWATER u. M.E. FRANCIS (1977):
Amoxicillin: distribution and clinical efficacy in calves.
Vet. Rec. 100, 487-491
86. PALMER, G.H., R.J. BYWATER u. A. STANTON (1983):
Absorption in calves of Amoxicillin, Ampicillin, and
Oxytetracycline given in milk replacer, water or an oral
rehydration formulation.
Am. J. vet. Res. 44, 68-71

87. PILLOUD, M. (1983 a):
Quelques remarques destinées aux praticiens sur les particularités des polymyxines, des lincosanides, de la spectinamycine, des synergistines, de la bacitracine, de la novobiocine et de la flavomycine.
Schweiz. Arch. Tierheilk. 122, 371-382
88. PILLOUD, M. (1983 b):
Pharmacokinetics, plasma protein binding and dosage of Oxytetracycline in cattle and horses.
Res. vet. Sci. 15, 224-230
89. POWERS, T.E. u. C.G. RAMESH (1980):
Pharmacotherapeutics of newer penicillins and cephalosporins.
J. Am. Vet., Med. Assoc. 176, 1054-1060
90. POWERS, E.T., K.J. VARMA u. J.D. POWERS (1984):
Selecting therapeutic concentrations: minimum inhibitory concentrations vs subminimum or supraminimum inhibitory concentrations.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 185, 1062-1067
91. PRESSCOT, J.F. u. J.D. BAGGOT (1985):
Antimicrobial susceptibility testing and antimicrobial drug dosage.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 187, 363-368
92. PUGH, M.D. (1977):
Pharmacokinetic studies and Amoxicillin.
Vet. Med. Small Anim. Clin. 72 (Suppl.), 704-719
93. REILLY, P.E.B. u. J.P. ISAACS (1983):
Adverse drug interactions of importance in veterinary practice.
Vet. Rec. 112, 29-33

94. RHOADES, H.E. (1979):
Sensitivity of bacteria to 16 antibiotic agents.
Vet. Med. Small Anim. Clin. 74, 976-979
95. RICE, D.A., C.H. McMURRAY u. J.F. DAVIDSON (1983):
Ketosis in dairy cows caused by low levels of Lincomycin
in concentrate feed.
Vet. Rec. 113, 495-496
96. ROLLE, M. u. A. MAYR (1978):
Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre. 4. Aufl.
Verlag Enke, Stuttgart, 1978, S. 694-703 u. 739-742
97. ROSENQUIST, B.D. (1984):
Viruses as etiologic agents in bovine respiratory
disease.
in: LOAN, R.W. (Hrsg.):
Bovine Respiratory Disease. A Symposium
Texas A&M University Press, S. 363-376
98. ROTH, J.A. (1984):
Immunosuppression and immunomodulation in bovine
respiratory disease.
in: LOAN, R.W. (Hrsg.):
Bovine Respiratory Disease. A Symposium.
Texas A&M University Press, S. 143-192
99. SABATH, L.D. (1978):
Six factors that increase the activity of antibiotics in
vivo.
Infection 2, 218-220
100. SCHIFFERLI, D., J. NICOLET u. M. WANNER (1981 a):
Considérations sur l'efficacité thérapeutique de la
pénicilline, de l'ampicilline et de la spiramycine après
application parentérale chez le veau.
Schweiz. Arch. Tierheilk. 123, 443-453

101. SCHIFFERLI, D., M. WANNER u. J. NICOLET (1981 b):
Distribution tissulaire de la pénicilline, de l'oxytétracycline et de la spiramycine chez le veau au cours d'une antibiothérapie courante.
Schweiz. Arch. Tierheilk. 123, 507-514

102. SCHIMMEL, D., P. KIELSTEIN u. W. BRUER (1983):
Isolierung und Differenzierung von Pasteurellen aus dem Respirationstrakt des Kalbes.
Monatsh. Veterinärmed. 38, 81-83

103. SCHIRMEIER, H. (1980):
Zur morphologischen und immunhistologischen Diagnostik virusbedingter respiratorischer Erkrankungen der Kälber.
Monatsh. Veterinärmed. 35, 35-39

104. SCOTT, J.P. u. H. FARLEY (1932):
Preliminary bacteriological report on shipping fever.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 80, 73-186

105. SILVER, R.P., B. LEMING u. C.F. GARON (1979):
R plasmids in Pasteurella multocida.
Plasmid 2, 493-497

106. SMITH, C.K., J.N. DAVIDSON u. C.W. HENRY (1985):
Evaluating a live vaccine for Pasteurella haemolytica in dairy calves.
Vet. Med. Small Anim. Clin. 80 (9), 78-88

107. SPITZY, H.K. (1974):
Blut- und Gewebespiegel als Parameter für eine quantitative Chemotherapie.
Infection 2, 218-220

108. SPYKER, D.A. (1977):
Pharmacokinetics of Amoxicillin: dose dependence after intravenous, oral and intramuscular administration.
Antimicrob. Agents Chemother. 11, 132-141

109. STEWARD, S.M. (1974):
Amoxicillin levels in sputum, serum and saliva.
Thorax 29, 110-114
110. STOVER, S.M., M.P. BROWN, R.H. KELLY u. T.B. FARVER (1981):
Sodium Oxacillin in horse: serum, synovial fluid, peritoneal fluid, and urine concentrations after single dose intramuscular administration.
Am. J. vet. Res. 42, 1826-1828
111. TANWAR, R.K. (1985):
Cardiac and respiratory arrest attributed to Kanamycin.
Vet. Med. Small Anim. Clin. 80, 94
112. TAOUDI, A., C. MEIER u. G. AMTSBERG (1983):
Untersuchungen zum derzeitigen Vorkommen von bakteriellen Infektionserregern im Sektionsmaterial von Kälbern.
Prakt. Tierarzt 64, 221-236
113. TEMPEL, K. (1984):
Kombinationspräparate in der Pharmakotherapie.
Tierärztl. Prax. 12, 149-162
114. THOMSON, R.G. (1981):
The pathogenesis of shipping fever in cattle.
Proc. 13th Ann. Conv. Amer. Assoc. Bov. Pract., 103-112
115. THOMSON, R.G. (1984):
Pathogenesis of pneumonia in feedlot cattle.
in: LOAN, R.W. (Hrsg.):
Bovine Respiratory Disease. A. Symposium.
Texas A&M University Press, S. 326-346
116. TOUTAIN, P.L. u. J.P. RAYNAUD (1983):
Pharmacokinetic of Oxytetracycline in young cattle: comparison of convential vs long-acting formulations.
Am. J. vet. Res. 44, 1203-1209

117. UNGUREANU, C., A. JORDACHE, U. FIERLINGER, C. LINCAN u.
I. COMAN (1981):
Die Bedeutung von Pasteurellainfektionen bei
Erkrankungen der Atemwege von Jungrindern.
Arch. exp. Veterinärmed. 35, 453-458
118. VAN DUYN, R.L. u. T.M. FOLKERTS (1979):
Concentrations of Tylosin in blood and lung tissue from
calves given single and repeated daily intramuscular
doses.
Vet. Med. Small Anim. Clin. 74, 375-377
119. WALDNER, D. (1984):
Prophylaxe mittels Paramunisierung und Immunisierung in
Kälbermastbeständen unter Praxisbedingungen.
München, Univ., Veterinärmed. Fak., Diss
120. WATERWORTH, P.M. (1978):
Tests of combined antibacterial action.
in: REEVES, D.F., I. PHILIPPS, J.D. WILLIAMS u. R. WISE
(Hrsg.): Laboratory Methods in Antimicrobial Chemotherapy
Verlag Churchill Livingstone, Edinburgh, London u.
New York, 1978, S.42-49
121. WETZEL, R. (1986):
Untersuchungen über Gewebereizungen und -nekrosen bei
Kälbern und Kaninchen infolge intramuskulärer Injektion
von antibakteriellen Präparaten.
München, Univ., Veterinärmed. Fak., Diss. (im Druck)
122. WILKIE, B.N. (1981):
Principles of biological control of shipping fever.
Proc. 13th Ann. Conv. Amer. Assoc. Bov. Pract., 113-114
123. WILKIE, B.N. (1982):
Respiratory tract immune response to microbial pathogens.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 181, 1074-1079

124. WISHART, D.F. (1984):
Recent advances in antimicrobial drugs: the penicillins.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 185, 1106-1108
125. WIZIGMANN, G. (1974):
Untersuchungen über Epidemiologie und Ätiologie der
Rinder Grippe. I. und II. Mitteilung.
Zentralbl. Veterinärmed. B. 21, 563-591
126. WIZIGMANN, G., G. DIRKSEN, J. v. SANDERSLEBEN, O. GEISEL,
T. HELD u. A. MAYR (1976):
Über die Enzootische Bronchopneumonie des Rindes
("Rinder Grippe").
Tierärztl. Umsch. 31, 343-352
127. WOOLCOCK, J.B. u. M.D. MUTIMER (1983):
Antibiotic susceptibility testing: caeci caecos ducentes?
Vet. Rec. 113, 125-128
128. WRAY, C. u. J.R.A. MORRISON (1983):
Antibiotic resistant Pasteurella haemolytica.
Vet. Rec. 113, 143
129. WRAY, C. u. D.A. THOMPSON (1981):
An epidemiological study of Pasteurella haemolytica in
calves.
Br. vet. J. 129, 116-123
130. YEOMAN, G.H. (1977):
Microbiology and bioavailability of Amoxicillin.
Vet. Med. Small Anim. Clin. 72 (Suppl.), 720-738
131. ZANGERLE, H. (1982):
Vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit einer
Immunisierung mit einer polyvalenten Pasteurella-Vakzine
und einer Paramunisierung mit den Inducern "Bayferon" und
"Pind-Orf" bei respiratorischen Erkrankungen der
Mastkälber.
München, Univ., Veterinärmed. Fak., Diss.

132. ZIMMERMAN, M.L. u. D.C. HIRSH (1980):
Demonstration of an R-Plasmid in a strain of *Pasteurella haemolytica* isolated from feedlot cattle.
Am. J. vet. Res. 41, 166-169
133. ZIV, G. (1974):
Profils pharmacocinétiques de la spiramycine chez les brebis et les vaches laitières.
Cah. Méd. vét. 43, 371-390
134. ZIV, G. (1980);
Availability and usage of new antibacterial drugs in Europe.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 176, 1122-1128
135. ZIV, G. (1982):
Clinical pharmacological aspects of intratracheal antibiotic administration in the treatment of bovine bacterial pneumonia: a review.
Proc. XIIth World Congr. Dis. Cattle, The Netherlands, Vol. I, S. 111-119
136. ZIV, G., J.F.M. NOUWS, D.G. GROOTHUIS u. A.S.J.P.A.M. VAN MIERT (1977):
Oral absorption and bioavailability of Ampicillin derivatives in calves.
Am. J. vet. Res. 38, 1007-1013
137. ZIV, G. u. F.G. SULMAN (1972):
Binding of antibiotics to bovine and ovine serum.
Antimicrob. Agents Chemother. 2, 206-213
138. ZIV, G. u. F.G. SULMAN (1973):
Serum and milk concentrations of Spectinomycin and Tylosin in cows and ewes.
Am. J. vet. Res. 34, 329-333

Herrn Professor Dr. Dr.h.c. G. Dirksen möchte ich für die Überlassung des Themas meinen herzlichen Dank aussprechen.

Ein besonderer Dank gilt auch Herrn Professor Dr. W. Gedek und seinen Mitarbeiterinnen vom Tiergesundheitsdienst Bayern e.V. für die hervorragende Unterstützung während der Laborarbeiten.

Sehr herzlich danken möchte ich auch der Familie Pöttinger in Siegertsbrunn für die überaus angenehme und wohlwollende Zusammenarbeit und die stets gern gewährte tatkräftige Unterstützung bei den Untersuchungen in ihrem freundlicherweise für meine Arbeit zur Verfügung gestellten Kälberbestand.

Lebenslauf

Name: Hermann Specht

Geboren: am 11. August 1958 in Heimenkirch

Eltern: Matthäus Specht, Landwirt, und
Ludwina Specht, geb. Lau

Schule: 1964 - 1968 Volksschule Wohmbrechts
1968 - 1977 Rupert-Neß-Gymnasium in Wangen/Allgäu,
mit Abitur am 12. Mai 1977

Wehrdienst: vom Juli 1977 bis Juni 1979 als Soldat auf Zeit

Studium: vom November 1979 bis Februar 1985 an der
Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München,
mit Staatsexamen am 12. Februar 1985

Approbation: am 25. April 1985

